

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

N^o

111

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Par **H. CHABANIER**
Docteur ès-sciences
Ancien interne des Hôpitaux
Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine
(Clinique Urologique)

NÉ A CHEVREUSE

LE 4 SEPTEMBRE

S - & - U.

1891

DU RÔLE DU REIN

DANS

LE DIABÈTE

Président : M. ROGER, Doyen de la Faculté.

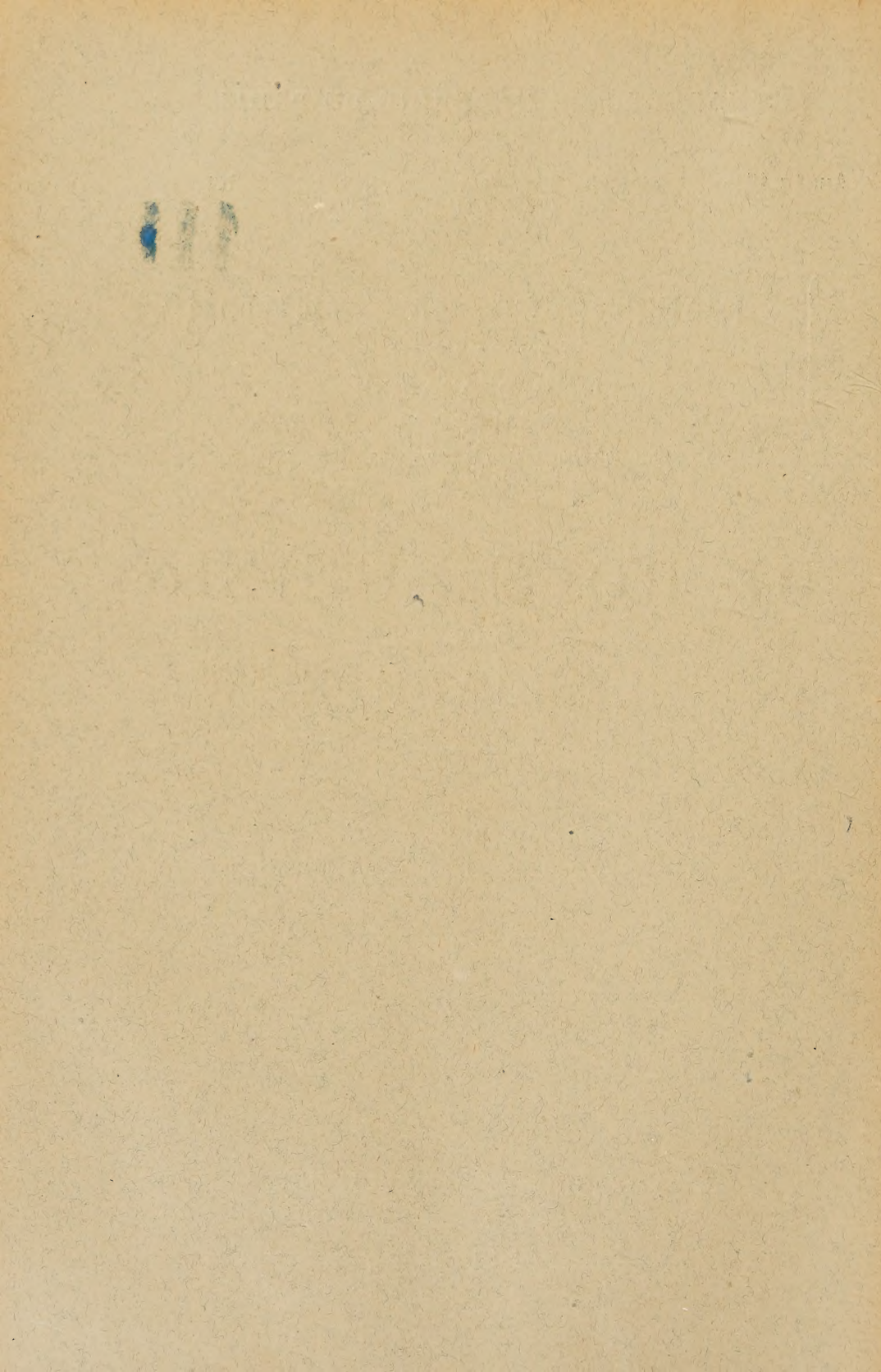
Professeur de Pathologie expérimentale et comparée



A. MALOINE ET FILS, ÉDITEURS

27, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 27

PARIS, 1925



THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547526_0075

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR A. CHEVREUSE & H. CHABANIER LE 4 SEPTEMBRE 1925

S - 2 - 0.

Docteur ès-sciences
Ancien interne des Hôpitaux
Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine
(Clinique Urologique)

DU RÔLE DU REIN

DANS

LE DIABÈTE

Président : M. ROGER, Doyen de la Faculté.

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée



A. MALOINE ET FILS, ÉDITEURS

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1925

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

LE DOYEN M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHEL.
Physique médicale.	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ.
Bactériologie.	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie.	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	LEGUEU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	N...
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
ABRAMI . . . Pathologie médicale.	LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN. . . Pathologie médicale.	LE LORIER . . . Obstétrique.
BASSET . . . Pathologie chirurgicale.	LEMAITRE. . . Oto-rhino-laryngologie.
BAUDOUIN. . . Pathologie médicale.	LEMIERRE. . . Pathologie médicale.
BINET . . . Physiologie.	LÉVY-SOLAL . . . Obstétrique.
BLANCHETIÈRE Chimie biologique.	LHERMITTE . . Pathologie mentale.
BRANCA . . . Histologie.	LIAN . . . Pathologie médicale.
BRULÉ . . . Pathologie médicale.	MATHIEU . . . Pathologie chirurgicale.
BUSQUET . . . Pharmacologie et ma- tière médicale.	METZGER . . . Obstétrique.
CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.	MOCQUOT . . . Pathologie chirurgicale.
CHAMPY . . . Histologie.	MONDOR . . . Pathologie chirurgicale.
CHIRAY . . . Pathologie médicale.	MOURE. . . Pathologie chirurgicale.
CLERC . . . Pathologie médicale.	MULON. . . Histologie.
DEBRÉ. . . Hygiène.	PHILIBERT. . . Bactériologie.
I. de JONG. . . Anatomie pathologique.	RIBIERRE . . . Pathologie médicale.
DUVOIR . . . Médecine légale.	RICHET Fils . . Physiologie.
ÉCALE . . . Obstétrique.	ROUVIÈRE. . . Anatomie.
FIESSINGER . Pathologie médicale.	N. Physique médicale.
FOIX . . . Pathologie médicale.	TANON. . . Pathologie médicale.
GARNIER . . . Pathologie expériment ^{le}	TIFFENEAU . . Pharmacologie et ma- tière médicale.
HARVIER . . . Pathologie médicale.	VAUDESCAL . . Obstétrique.
HEITZ-BOYER. Urologie.	VERNE. . . Histologie.
HOVELACQUE . Anatomie.	VILLARET. . . Pathologie médicale.
JOYEUX . . . Parasitologie.	WELTER . . . Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
CAMUS. . . Physiologie.	RETTERER . . . Histologie.
GOUGEROT. . Pathologie médicale.	ROUSSY . . . Anatomie pathologique.
GUÉNIOT . . . Obstétrique.	

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY . . .	Clinique chirurgicale.	OMBREDANNE . .	Clinique chirurgicale infantile.
CHEVASSU . . .	Clinique chirurgicale.	PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.	RATHERY . . .	Clinique médicale.
LEREBOULLET . .	Clinique médicale in- fantile.	SCHWARTZ . . .	Clinique chirurgicale
LERI . . .	Clinique médicale.	TERRIEN . . .	Clin. ophtalmologique.
LÉPER . . .	Clinique médicale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé . . .	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
N...	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Éducation physique.
	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME ET A NOTRE PETITE FRANÇOISE

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR ROGER

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur de Pathologie expérimentale et comparée
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui m'a guidé depuis le début de mes
études médicales, et a dirigé mes pre-
mières recherches expérimentales, en
témoignage de ma reconnaissance et de
mon respectueux dévouement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEGUEU

Professeur de Clinique Urologique
Membre de l'Académie de Médecine

*Mon maître depuis quatorze ans.
Tour à tour son externe, son interne,
puis son chef de laboratoire, j'ai trouvé
auprès de lui un accueil affectueux.
Pour toute la sollicitude qu'il m'a témoi-
gnée, je le prie d'accepter l'expression
de mes sentiments profondément recon-
naissants.*

A M. LE PROFESSEUR L. AMBARD

Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

*Qui a exercé la plus grande influence
sur l'orientation de ma pensée. Mon
maître depuis 1911, il m'a accordé le
bienfait de son amitié.*

*En témoignage de mon affection, je
le prie d'accepter l'hommage de ce tra-
vail, pierre nouvelle qui vient prendre
sa place dans l'édifice dont il a dressé
le plan génial.*

A MES MAÎTRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR TEISSIER

Professeur de Clinique des Maladies contagieuses
Membre de l'Académie de Médecine.

MONSIEUR LE D^r BROcq-

Médecin Honoraire de l'Hôpital Saint-Louis.

MONSIEUR LE D^r HUDELO

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

MONSIEUR LE D^r WEILL-HALLE

Médecin de l'Hôpital de la Charité
Secrétaire général de l'École de Puériculture de la Faculté.

MONSIEUR LE D^r APERT

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades.

MONSIEUR LE D^r SABOURAUD

Chef du laboratoire de la Ville de Paris à l'Hôpital Saint-Louis.

*Témoignage de respectueux attachement
et de profonde reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat

M. le Professeur LEGUEU (Hôp. Laënnec).

M. le Professeur TEISSIER (Hôp. Cl. Bernard).

M. le Professeur ROGER (Hôtel-Dieu).

M. le D^r BROcq (Hôp. Saint-Louis).

Internat

M. le Professeur LEGUEU (Hôpital Necker).

M. le Professeur TEISSIER (Cl. Bernard).

M. le D^r HUDELO (Hôp. Saint-Louis).

M. le D^r WEILL-HALÉ (Charité).

M. le D^r APERT (Enfants-Malades).

MM. les Professeurs agrégés :

AUBERTIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LARDENNOIS,
LEREBOULLET, LIAN, RIBIÈRE

M. le D^r ROBINEAU, Chirurgien de l'Hôpital Necker.

MM. les D^{rs} AVIRAGNET, CAUSSADE, LOUSTE,
MILHIT, MONIER-VINARD, SÉZARY, Médecins des Hôpitaux.

MM. les D^{rs} DE BERNE-LAGARDE, CAMBESSEDES, GASTINEL,
MARSAN, PAPIN, PASTEAU, VERLIAC

A MES AMIS

M. CHICANDARD, B. FEY, R. MARQUEZY, et J.-R. PIERRE

AVANT-PROPOS

Le présent travail est le fruit de plus de douze années de recherches effectuées dans le laboratoire de la Clinique des voies urinaires dans le service de M. le Professeur **Legueu** qui a bien voulu encourager et soutenir nos efforts.

Nos recherches ont eu pour point de départ la conception, si fertile en conséquences heureuses des *seuils de sécrétion*, proposée en 1911 par **L. Ambard** et **A. Weill**.

Après nous être tout d'abord attaché avec **C. Lobo-Onell** et **E. de Sá** (1913-1914), à établir la validité de la conception de **L. Ambard**, concernant le cas particulier du glucose, nous avons ensuite entrepris avec Mlle **Lebert**, l'étude des propriétés du seuil de sécrétion du seuil du glucose, dont nous avons esquissé dès 1919 les caractéristiques essentielles.

Peu après, les constatations que nous étions amenés à faire, Mlle **Lebert**, **C. Lobo-Onell**, et moi-même, chez des diabétiques soumis à la restriction hydrocarbonée, nous inclinaient à penser que le mécanisme de l'action des régimes consiste principalement dans une modification des propriétés du seuil (1921).

Rejoignant celles de **L. Ambard** et **H. Lux** (1921), ces mêmes constatations nous suggéraient par ailleurs l'idée que nous cherchons à mettre en lumière dans ce mémoire, à savoir, que la différence qui existe aux points de vue symptomatique et évolutif, entre les deux formes cliniques essentielles du diabète (forme dite sans dénutrition, et forme dite maigre ou avec dénutrition) peut être expliquée en faisant intervenir seulement un comportement différent du seuil du glucose, dans ces deux formes.

Le mémoire actuel résume donc en réalité, non pas seulement notre œuvre propre, mais aussi celle de nos deux collaborateurs Mlle **Lebert**, et mon ami **C. Lobo-Onell**, auxquels je suis heureux de rendre ici la juste part qui leur revient, et d'exprimer mon affectueux attachement.

DU RÔLE DU REIN DANS LE DIABÈTE

INTRODUCTION

Si l'on cherche à dégager la conception que l'on avait il y a quelque vingt ans, concernant le rôle du rein dans le diabète, on doit constater que la part qui lui était faite était des plus restreinte.

Sans doute, on admettait depuis **Claude Bernard** l'existence d'une certaine barrière opposée par le rein au passage du glucose du sang dans l'urine, barrière qui correspondait à un taux de glycémie de 3 ‰ environ et pour laquelle **L. Ambard** proposa, il y a environ dix ans, le nom de SEUIL.

Mais le rôle du rein se bornait, pensait-on, à opposer passivement cette barrière que l'on s'accordait à considérer comme fixe, et l'on était très loin de penser que cet organe pût avoir un rôle dans la détermination du complexe symptomatique et de l'évolution d'un diabète.

Si dans le diabète il y a glycosurie, c'est, disait-on, parce qu'il y a hyperglycémie. Une part active du rein dans la détermination des glycosuries des diabétiques était si peu envisagée que l'on pensait, jusque dans ces dernières années, pouvoir déterminer l'importance du trouble du métabolisme des hydrocarbonés qui est à la base du diabète par la seule évaluation de la quantité de sucre éliminé!

Ce qui revient à dire que, sinon explicitement du moins implicitement, on considérait que l'importance d'une glycosurie, au cours du diabète vrai, est *pratiquement* fonction du seul trouble du métabolisme et indépendante du rein.

C'est qu'alors, les esprits étaient uniquement orientés vers l'étude des modifications de la nutrition qui caractérisent le diabète, et l'on

expliquait la détermination ainsi que le développement des différents éléments symptomatiques du syndrome par les seuls progrès de l'hyperglycémie, conséquence immédiate du trouble du métabolisme hydrocarboné.

Ce n'est que tout récemment qu'une série de notions nouvelles concernant la physiologie de la sécrétion rénale, dues notamment à **L. Ambard**, ont permis d'envisager la question sous un jour tout nouveau.

Parmi ces notions, il en est une qui s'est montrée particulièrement féconde : nous voulons parler de la notion de *seuil de sécrétion* sous la forme où elle a été proposée par **L. Ambard**. C'est à la lumière de cette notion qu'ont été conduites les recherches qui font l'objet de ce mémoire et dont les premières remontent à 1913.

Afin d'en rendre l'exposé plus clair, nous diviserons celui-ci en quatre chapitres :

Dans un *premier chapitre*, nous exposerons la notion de seuil, ainsi que le procédé de repérage du seuil qui en découle.

Un *second chapitre* sera consacré à l'étude des propriétés essentielles du seuil de sécrétion du glucose par le rein.

Dans un *troisième chapitre*, nous envisagerons la pathologie du seuil de sécrétion du glucose.

Dans un *quatrième chapitre* nous esquisserons la conception du rôle pathogénique du seuil du glucose dans le diabète qui nous paraît se dégager de l'ensemble des constatations précédemment exposées, et d'après laquelle une modification des propriétés du seuil du glucose est suffisante pour expliquer la détermination des manifestations cliniques et de l'évolution du diabète maigre ou diabète avec dénutrition.

Enfin dans un *dernier chapitre* nous étudierons certaines questions dans lesquelles les notions acquises au cours des premiers chapitres du mémoire sont susceptibles d'apporter quelque clarté.

CHAPITRE PREMIER

DE LA NOTION DE SEUIL ET DU PROCÉDÉ DE REPÉRAGE DU SEUIL

Comme nous le rappelions plus haut, c'est **Claude Bernard** qui le premier mit en évidence l'une des caractéristiques d'un seuil de sécrétion, en constatant, au cours de ses expériences sur la pigûre de la moelle allongée, le passage du glucose dans l'urine au moment où la glycémie devenait supérieure à 3 ‰ environ.

A la suite de **Claude Bernard**, on admit que le seuil du glucose était fixe chez un même individu comme d'ailleurs chez les divers individus, dans les conditions physiologiques. On admettait de plus, depuis **Lépine**, **Klemperer**, et **Roger**, que dans certains cas, rares d'ailleurs semblait-il, il peut exister un abaissement du seuil permettant le passage du glucose à travers le rein pour des taux de glycémie de l'ordre de ceux que l'on observe chez les sujets normaux : ces cas étaient qualifiés *diabètes rénaux*.

Mais à vrai dire, la conception que l'on se faisait depuis la découverte de **Claude Bernard** de ce que **L. Ambard** a proposé d'appeler *seuil*, en 1911, était bien incomplète.

Pour employer un langage imagé, le seuil avait seulement la valeur d'une barrière que le rein opposait passivement et fixement au passage du glucose dans l'urine. Quant à la manière dont s'effectue ce passage, ou en d'autres termes, quant au phénomène de sécrétion par le rein du glucose qu'il vient d'admettre à le traverser, personne semble ne l'avoir envisagé.

Cette lacune a été comblée par **L. Ambard**. Les constatations de cet auteur l'ont amené à compléter la conception classique d'un seuil de sécrétion de la façon suivante :

Un seuil est le taux d'une substance, au-dessous duquel cette substance n'est pas éliminée par le rein, au-dessus duquel la subs-

tance est éliminée *proportionnellement au carré de la différence entre le taux de la substance considérée dans le plasma et le seuil, ou excès sur le seuil.*

Nous allons exposer les faits qui nous semblent légitimer cette définition. Afin de faciliter notre exposé, nous allons auparavant rappeler certaines notions concernant la physiologie de la sécrétion rénale, mises en évidence par les travaux de **L. Ambard** et de ses collaborateurs.

Des lois numériques de la sécrétion rénale.

On sait que **L. Ambard**, en 1911, a montré qu'il existe pour l'urée un rapport constant chez un même sujet (ou constante uréo-sécrétoire) entre le taux absolu de l'urée dans le sang et la racine carrée du débit de l'urée dans l'urine, à la condition que le débit réellement observé soit recalculé en fonction d'une concentration donnée, toujours la même, ou concentration étalon : celle-ci a été arbitrairement fixée à 25 ‰. La constante uréo-sécrétoire a donc la forme :

$$K = \frac{\text{azotémie}}{\sqrt{\text{Débit à 25 ‰}}}$$

L'urée est le type des *substances sans seuil*, c'est-à-dire des substances qui tendent à s'éliminer par le rein dès qu'il en existe une quantité si faible soit-elle dans le plasma.

Etudiant ensuite la sécrétion du chlore, **L. Ambard** fut amené à constater l'existence d'une constante de sécrétion (nous allons revenir un peu plus loin sur cette question), mais avec cette différence que les résultats expérimentaux n'étaient interprétables qu'à la condition de considérer non pas la teneur absolue du chlore dans le plasma, mais la différence entre la chlorémie et le seuil de sécrétion.

De plus **L. Ambard** constata encore que lorsque les débits urinaires de chlore recalculés en prenant une concentration étalon isomoléculaire de 25 ‰ adoptée pour l'urée, la constante uréo-sécrétoire et la constante chloro-sécrétoire sont identiques. Ces constata-

tions amenèrent tout d'abord **L. Ambard** à définir un seuil de sécrétion sous la forme que nous avons exposée plus haut.

Se basant encore sur elles, **L. Ambard** émit la double hypothèse, que toutes les substances que le rein sécrètent, qu'elles aient ou non un seuil, ont une constante de sécrétion, d'une part, et d'autre part que les constantes de toutes ces substances sont identiques, lorsque leurs débits urinaires sont recalculés en prenant pour base des concentrations étalons isotoniques entre elles et isotoniques de celle adoptée pour l'urée (25 ‰).

La vérification expérimentale de ces hypothèses de travail apparaît comme aisée en ce qui concerne les substances sans seuil de sécrétion. Il suffit, en effet, d'un dosage simultané de ces substances dans le plasma et dans l'urine pour décider de la question (1).

Les faits observés par **H. Chabanier** et **E. Ibarra-Loring**, concernant les ions I et SO_4 , qui rentrent dans le groupe des substances sans seuil, mettent en évidence l'existence d'une constante de sécrétion, qui, lorsque les concentrations étalons sont isomoléculaires de celle choisie pour l'urée (soit 52,5 ‰ pour l'ion I et 40 ‰ pour l'ion SO_4) est identique à la constante uréo-sécrétoire, déterminée sur les mêmes échantillons d'urine.

Les choses sont beaucoup plus complexes lorsqu'il s'agit d'une substance avec seuil. Les seuils, en effet, et c'est l'une de leurs propriétés fondamentales, sont essentiellement *mobiles* dans les conditions même physiologiques.

Si l'on veut faire pour les substances avec seuil les mêmes vérifications que pour les substances sans seuil, on voit donc qu'il est nécessaire de se placer dans des conditions expérimentales telles que le seuil puisse être considéré comme constant au cours des diverses expériences effectuées chez un sujet donné.

Dans certains cas cette constance du seuil peut être réalisée spontanément : c'est ainsi que dans leurs recherches sur la sécrétion du chlore par le rein, **L. Ambard** et **A. Weill** ayant pu opérer sur des sujets, chez qui le seuil de sécrétion de cette substance se montra fixe (à moins de 2 ‰ près) au cours d'expériences successives, constatèrent que le chlore possède une constante de sécrétion identique

1. On peut dire que les vraies difficultés que peuvent comporter ces vérifications sont d'ordre analytique.

à celle de l'urée, lorsque l'on faisait intervenir dans la formule de la constante uréo-sécrétoire, l'excès de la chlorémie sur le seuil et non la valeur absolue de la chlorémie, et que les débits chlorés étaient recalculés en fonction d'une concentration étalon de 14,79 ‰. Ajoutons que **H. Chabanier** et **C. Lobo-Onell** en opérant sur les mêmes sujets ont pu vérifier la constance de leur seuil et ont observé les mêmes résultats que **L. Ambard** et **A. Weill**.

Pour le glucose la vérification expérimentale de la notion de seuil telle que l'avait proposée **L. Ambard** se présentait sous un aspect plus complexe. Nous allons exposer l'artifice auquel ont eu recours **H. Chabanier**, **C. Lobo-Onell** et **E. Sá**, et les résultats qu'ils ont obtenus.

Vérification expérimentale de la notion de seuil de sécrétion du glucose.

On sait que la phloridzine détermine une glycosurie passagère susceptible d'atteindre, au moins pendant une partie de sa durée, un ordre de grandeur comparable à celui des glycosuries que l'on observe au cours du diabète vrai.

Cette glycosurie survient sans augmentation de la glycémie. Lorsque les injections de phloridzine sont répétées et à doses suffisamment élevées on peut même observer une diminution du taux du glucose sanguin (1).

Si nous admettons, comme l'a proposé **L. Ambard**, que l'importance de la glycosurie est commandée par l'excès sur le seuil, et qu'il existe une constante de sécrétion du glucose, identique à celle de l'urée (quand les débits glycosiques sont recalculés en fonction d'une

1. Voici, entr'autres, les chutes de glycémies observées chez deux diabétiques vrais sous l'influence de l'injection de phloridzine (**H. CHABANIER**, *Etude des lois numériques de la sécrétion rénale*, thèse Paris 1917, et *Archives Urologiques de Necker*, t. II, fascicule 1, p. 121).

Chez le premier sujet, Gourt..., la glycémie tomba de 3,58 avant phloridzine à 2 gr. 92, une heure après l'injection de 10 centigrammes de phloridzine.

Chez le second, Fri..., la glycémie de 3,97 avant phloridzine tomba à 2 gr. 14, deux heures après injection de 50 centigrammes de phloridzine.

concentration de 75 ‰, isotonique de celle de 25 ‰ adoptée pour l'urée), nous devons pouvoir écrire :

$$K \text{ (uréo-sécrétoire)} = \frac{\text{glycémie-seuil}}{\sqrt{\text{Débit glycosique à 75 ‰}}}$$

Il suffit de jeter les yeux sur cette égalité pour voir que le débit glycosique sera d'autant plus grand que, toutes choses égales d'ailleurs, le seuil prendra une valeur plus faible, et que ce débit sera maximum lorsque le seuil deviendra nul.

Si les hypothèses de **L. Ambard** sont exactes, lorsque l'on abaissera le seuil du glucose au cours d'une expérience, à l'aide de phloridzine, on ne devra jamais observer de débit glycosique supérieur à celui que l'on peut calculer en fonction du taux de la glycémie (1) et de la constante uréo-sécrétoire du sujet considéré.

Or voici brièvement rapportées des expériences effectuées par **H. Chabanier**, **C. Lobo-Onell** et **E. Sá**, dans lesquelles ces auteurs ont provoqué de fortes glycosuries à l'aide de doses élevées de phloridzine (2).

(Voir tableau page suivante)

1. Il s'agit de la glycémie du plasma et non de la glycémie du sang total, comme pour toutes les glycémies rapportées par la suite dans ce mémoire. On conçoit en effet que seul, le glucose en solution dans le plasma intervienne pour commander la sécrétion rénale du glucose.

2. Nous n'avons rapporté ici que les résultats de nos expériences. On trouvera les données numériques d'après lesquelles ils ont été calculés dans : **H. CHABANIER**, *loc. citato*, p. 110 et suivantes.

	K uréo- sécré- toire.	Glycémie plasma.	Débit glycosique maximum à 75 ‰ et 70 kilos, calculé d'après la glycémie et K uréo- sécrétoire.	Débit trouvé à 75 ‰ 70 kilos.	Seuil déduit.
1) Chien n° 40 (poids 12 kilos).					
45 minutes après 5 ctg. phlo- ridzine	0,059	1,53	672,88	361,31	0,40
20 minutes après 10 ctg. phlo- ridzine	0,059	1,14	373,26	359,93	0,02
2) Bard... (poids 70 kilos).					
15 minutes après 40 ctg. phlo- ridzine.	0,083	0,84	102,0	105,0	0
3) Saun... (poids 41 kilos).					
45 minutes après 22,5 ctg. phlo- ridzine.	0,095	1,20	159,5	64,60	0,44
15 minutes après 40 ctg. phlo- ridzine.	0,095	1,24	170,3	146,35	0,09
4) Cassa... (poids 65 kilos).					
15 minutes après 40 ctg. phlo- ridzine.	0,129	1,25	93,7	72,42	0,15
10 minutes après 62 ctg. phlo- ridzine.	0,111	1,20	116,85	105,68	0,06
5) Chien n° 41 (poids 10 kilos).					
2 heures après 60 ctg. phlo- ridzine.	0,065	1,29	340,77	253,36	0,16
6) Chien n° 42 (poids 20 kilos).					
1 h. 40' après injection intra- veineuse de 2 gr. de phlo- ridzine.	0,050	1,02	420,25	417,3	0

Ces expériences apparaissent comme difficilement interprétables, à notre sens, si l'on n'admet pas la notion de seuil, telle que l'a proposée L. Ambard, et la série des hypothèses qu'elle conditionne : à savoir, rappelons-le, que c'est l'excès sur le seuil qui commande l'importance de la glycosurie; que le rapport entre l'excès sur le seuil et la quantité de sucre éliminée est de même forme que la constante

uréo-sécrétoire, et présente la même valeur que cette dernière, lorsque les débits glycosiques sont recalculés en fonction d'une concentration, isomoléculaire de celle adoptée pour le calcul des débits uréiques.

Pour expliquer la glycosurie phloridzique, on pourrait imaginer par exemple, au lieu de mécanisme unique qui ressort, à notre sens, des expériences qui précèdent, un double mécanisme consistant à la fois dans un abaissement du seuil et dans un abaissement de la constante glyco-sécrétoire. Mais dans cette conception, on serait obligé d'admettre qu'il y a indépendance entre les constantes uréo-sécrétoire et glyco-sécrétoire. Or les expériences de **H. Chabanier** et **C. Lobo-Onell**, établissent que la phloridzine, même à doses élevées, est sans action sur la constante uréo-sécrétoire, comme le montrent les quelques exemples rapportés ci-après (1) :

(Voir tableau page suivante)

1. **H. CHABANIER**. *Archives Urologiques de Necker*, t. II, fascicule 1, p. 108-109.

	Urée du sang.	Constante uréo-sécrétoire.
Bouch..... avant phloridzine	0,308	0,078
Après 52 ctg. de phloridzine.	0,384	0,083
S..... avant phloridzine.	0,325	0,065
Après 5 ctg. de phloridzine	0,300	0,071
Après 10 ctg. de phloridzine	0,300	0,071
Après 27 ctg. de phloridzine.	0,231	0,067
Après 60 ctg. de phloridzine.	0,227	0,066
Bard..... avant phloridzine		0,080
Après 40 ctg. de phloridzine	0,378	0,083
Après 50 ctg. de phloridzine.	0,378	0,077
Saun..... avant phloridzine		0,091
Après 25 ctg. de phloridzine.	0,481	0,095
Après 40 ctg. de phloridzine	0,415	0,095
Après 40 ctg. de phloridzine	0,404	0,096
Après 44 ctg. de phloridzine	0,381	0,092
Gourt..... avant phloridzine	0,279	0,119
(Diabétique vrai) après 10 ctg. phloridzine).	0,254	0,115
Fril..... avant phloridzine	0,526	0,110
(Diabétique vrai) après 10 ctg. phloridzine	0,491	0,110

De plus, si la phloridzine agissait sur la constante glyco-sécrétoire indépendamment de toute action sur la constante uréo-sécrétoire, on devrait pouvoir observer, au moins après injections de doses élevées de cette substance, des débits glycosiques supérieurs au débit maximum calculé en fonction de la glycémie et de la constante uréo-sécrétoire. Or, dans aucune des expériences que nous avons évoquées plus haut, cette éventualité n'a été rencontrée: le débit glycosique observé a toujours été inférieur ou égal au débit maximum prévu, jamais il ne lui a été supérieur. L'hypothèse d'une indépendance

des constantes uréo et glyco-sécrétoires nous paraît donc ne pas répondre à la réalité des faits, tandis que ceux-ci s'accordent avec la série des hypothèses de **L. Ambard** que nous nous croyons ainsi autorisé à considérer comme suffisamment démontrées.

Du procédé indirect de détermination du seuil de sécrétion du glucose.

De la série des notions qui précèdent, découle un procédé de repérage du seuil, que l'on peut appeler *procédé indirect* par opposition au procédé que nous indiquerons dans un instant, et que l'on peut appeler *procédé direct*.

Le *procédé indirect* est basé sur l'égalité des constantes de sécrétion de l'urée et du glucose chez un même sujet, égalité que nous considérons avoir suffisamment mise en évidence par les considérations qui précèdent :

$$\text{constante uréo-sécrétoire} = \frac{\text{glycémie-seuil}}{\sqrt{\text{Débit glycosique à } 75 \text{ } \text{‰}}}$$

d'où l'on tire :

$$\text{Seuil} = \text{glycémie-constante uréo-sécrétoire} \times \sqrt{\frac{\text{Débit glycosique}}{\text{à } 75 \text{ } \text{‰}}}$$

Pratiquement l'on opère comme pour la détermination de la constante uréo-sécrétoire, c'est-à-dire, que l'on fait deux prélèvements d'urine (soit par sondage, soit par simple miction : nous verrons en effet par la suite que la précision dans le recueil des urines n'a pas la même importance dans la détermination du seuil que dans la détermination d'une constante) à un intervalle de une heure environ l'un de l'autre, en notant l'heure des deux prélèvements. Vers le milieu de cet intervalle on prélève le sang par ponction veineuse. Le sang est reçu sur une pincée de fluorure de sodium (en proportion telle que la concentration du NaF dans le sang recueilli soit d'environ 2 ‰) de façon à le rendre incoagulable. Le plasma est séparé par centrifugation, et l'on effectue le dosage du glucose (1) et de l'urée, à la

1. Par la méthode de BERTRAND, BIERRY, PORTIER. Après avoir essayé les diverses microméthodes, entre autre celle de FOLIN et les procédés qui en dérivent, nous sommes revenus à la technique de BERTRAND, que nous avons adaptée afin de réduire à 2 centimètres cubés (sang normal) ou 1 centimètre cube (sang diabétique) la quantité de plasma employée.

fois dans l'échantillon d'urine et dans l'échantillon de plasma : à l'aide de ces données on calcule la constante uréo-sécrétoire et le débit glycosique ramené à 75 ‰ (1). L'équation ci-dessus permet d'obtenir la valeur du seuil.

Il est intéressant de noter que la précision dans le recueil des urines n'a pas la même importance que pour la détermination d'une constante : l'excès sur le seuil n'étant, en définitive, fonction que du rapport des débits uréique et glycosique. L'exemple suivant le montre nettement :

Supposons qu'en faisant uriner un sujet sans le sonder, on ait obtenu, par suite d'une évacuation incomplète de la vessie, une diurèse de 25 centimètres cubes d'urine, alors que le volume d'urine réellement contenu dans la vessie était de 100 centimètres cubes.

Supposons encore que l'analyse des échantillons de plasma et d'urine ait donné les résultats suivants :

Concentration de l'urée dans l'urine	=	25 grammes
Concentration de l'urée dans le plasma	=	0,5
Concentration du glucose dans l'urine	=	75 —
Concentration du glucose dans le plasma	=	3 —

Nous allons d'abord calculer le seuil en partant du volume d'urine erroné :

Le volume d'urine ramené à vingt-quatre heures étant de 0 l. 6, le débit uréique ramené également à vingt-quatre heures puis recalculé à 25 ‰ est égal à : 15 grammes d'où l'on tire : *constante uréo-sécrétoire* = 0,130.

Par ailleurs, le débit glycosique ramené à vingt-quatre heures et 75 ‰ est égal à : 45 grammes.

D'après la formule indiquée le seuil est :

$$S = 3 - 0,130\sqrt{45} = 3 - 0,87 = 2,13$$

Si nous faisons maintenant le même calcul en partant du volume d'urine exact, nous trouvons que le volume d'urine ramené à vingt-quatre heures étant de 2 l. 4, le débit uréique ramené à vingt-

1. Si le débit uréique est recalculé pour un poids étalon de 70 kilos dans la détermination de la constante uréo-sécrétoire, on en fera autant pour le débit glycosique. Il en a été ainsi dans les expériences sur le débit maximum, rapportées plus haut.

quatre heures et à 25 ‰ est égal à 60 grammes. *La constante uréo-sécrétoire est donc égale à 0,065*. Par ailleurs le débit glycosique ramené également à vingt-quatre heures, et à 75 ‰ est égal à 180 grammes.

Le seuil est donc égal à :

$$S = 3 - 0,065 \sqrt{180} = 3 - 0,87 = 2,13$$

Ainsi donc, une erreur dans le recueil des urines est sans influence sur la valeur du seuil ; une rigueur dans le recueil n'est indispensable que si en même temps que le seuil on se propose d'obtenir une constante uréo-sécrétoire correcte.

Du procédé direct de repérage du seuil.

Le procédé de repérage du seuil que l'on peut appeler *procédé direct* consiste à rechercher le taux du glucose dans le sang correspondant à sa disparition ou à son apparition dans l'urine. Ce procédé qui paraît séduisant, simple et logique, a été adopté par la plupart des auteurs sauf **Rathery** et **Gruat** (1920) qui après **Chabanier**, **Lobo-Onell** et **E. Sá** (1913) et **Chabanier** et **Lebert** (1919) ont envisagé l'étude d'un seuil de sécrétion du glucose par le rein.

Il n'est pas douteux qu'en procédant ainsi on obtient une certaine valeur du seuil du glucose chez le sujet considéré, mais il n'est pas moins certain que c'est une valeur très spéciale du seuil, à savoir la valeur que prend le seuil après les quelques jours de carence d'hydrocarbonés, nécessaires pour provoquer la disparition de la glycosurie : or, nous verrons plus loin que cette valeur du seuil est très particulière. Sur la position du seuil relativement à la glycémie en dehors de ces conditions très spéciales, la méthode dite directe est incapable de nous renseigner.

Cette étude n'est possible que si l'on a recours au procédé indirect : en nous servant de cette technique nous avons pu établir un certain nombre de notions directrices concernant la physiologie du seuil, ses variations en fonction de la glycémie ainsi qu'en fonction des régimes, son comportement différent chez les diabétiques gras et chez

les diabétiques maigres, et enfin concernant le rôle pathogénique du seuil dans la détermination du diabète maigre.

Que les conceptions auxquelles nous sommes parvenu ne puissent être tenues que pour des hypothèses de travail, l'intérêt d'une technique aussi féconde en directives nouvelles ne nous en paraît pas moins évident, quand on constate que le procédé de détermination, que nous avons appelé direct, se montre impuissant à les susciter.

C'est cependant à ce dernier procédé que se sont ralliés la plupart des auteurs qui à notre suite ont envisagé l'étude d'un seuil de sécrétion du glucose (parmi lesquels notamment **Knud Faber** et ses collaborateurs).

Certains de ces auteurs paraissent ignorer le procédé dit indirect. D'autres le critiquent comme reposant sur des bases théoriques qui n'entraînent pas leur conviction.

Sans vouloir entreprendre sur la valeur de ces bases une discussion à laquelle le cadre de ce mémoire ne permettrait pas de donner toute l'ampleur nécessaire, nous ferons remarquer que ces notions qualifiées de théoriques ont en réalité une origine purement expérimentale.

La plus importante de ces notions, la notion de constante uréo-sécrétoire due à **L. Ambard**, et sur laquelle est bâti l'édifice doctrinal dont nous avons esquissé plus haut les grandes lignes n'est pas autre chose que l'expression de faits expérimentaux qui après **L. Ambard**, ont été retrouvés par **H. Chabanier** et **Ibarra-Loring**, et **Salvador-Pascual**.

Tout récemment encore **L. Ambard** et **H. Chabanier**, amenés par les critiques de **Van Slyke**, **Addis** et **Watanabbe** à reprendre l'étude expérimentale de la sécrétion uréique, constataient à nouveau que les lois numériques proposées par **L. Ambard** et dont la constante n'est que l'expression numérique, représentent la seule interprétation possible des faits expérimentaux qu'ils observaient.

L'ensemble des notions sur lesquelles repose la notion de seuil proposée par **L. Ambard**, ont elles-mêmes une base expérimentale, et représentent, à notre sens, la seule interprétation actuellement possible des faits observés.

Aussi longtemps qu'elle se montrera suffisante à expliquer tous ces faits, nous admettrons donc la notion de seuil sous la forme où **L. Ambard** l'a proposée, et nous considérerons comme valable le procédé de repérage du seuil qui en découle, lequel a servi de base aux recherches physiologiques et physiopathologiques que nous allons maintenant exposer.

CHAPITRE II

DES PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DU SEUIL DE SÉCRÉTION DU GLUCOSE PAR LE REIN

La conception de la physiologie du seuil du glucose généralement admise depuis **Claude Bernard** se réduit aux propositions suivantes : le seuil représente le niveau de glycémie au-dessus duquel le glucose est déversé par le rein, du sang dans l'urine, suivant *un mécanisme que l'on ne précise pas*, et dont à vrai dire il ne semble pas que l'on se soit préoccupé.

Ce seuil de la glycosurie était considéré comme fixe, chez un même sujet, et même d'un sujet à l'autre, qu'il s'agit d'un sujet normal ou d'un diabétique.

Ce seuil fixe, **Claude Bernard** a admis* qu'il était égal à 3 ‰ environ.

Les auteurs qui demeurent attachés au procédé direct de repérage du seuil, paraissent être d'accord pour lui attribuer une valeur plus basse, voisine de 1,8 (**Knud Faber** et **Norgard**, **Williams** et **Humphreys**).

Une propriété essentielle du seuil du glucose étant d'être fixe, tout seuil inférieur à la valeur du seuil considérée comme normale, était réputé pathologique.

Cette conception paraissait légitimée par l'existence d'un abaissement du seuil dans le syndrome clinique décrit sous le nom de diabète rénal pur.

Telle est brièvement résumée la conception classiquement admise de la physiologie du seuil de sécrétion du glucose par le rein.

Les recherches que nous avons effectuées depuis 1913, nous ont amené à une conception tout à fait différente : au lieu d'être fixe, le seuil est essentiellement *mobile* (et cette propriété mise en évidence

en 1913 par **L. Ambard**, **H. Chabanier**, et **C. Lobo-Onell**, concernant le seuil du chlore paraît être une propriété générale des seuils de sécrétion.).

Le seuil est variable, chez un même sujet, dans les conditions purement physiologiques. Il n'existe donc pas de valeur du seuil que l'on puisse qualifier en soi de pathologique, et nous nous attacherons à montrer que l'anomalie qui est à la base du syndrome appelé diabète rénal, réside non pas dans un abaissement en valeur absolue du seuil, mais dans une insuffisante souplesse du seuil à suivre d'aussi près que chez les sujets ne présentant pas ce syndrome, les variations physiologiques de la glycémie.

Le seuil est également mobile sous l'influence de certaines substances, la phloridzine notamment, tout comme le seuil du Cl (**Widal**, **L. Ambard** et **Weill**) sous l'influence de la théobromine.

Sur ce dernier point nos recherches n'ont fait que préciser des notions, plus ou moins explicites. Nous les exposerons donc assez brièvement, et nous insisterons surtout sur les variations spontanées du seuil.

I. — Des variations provoquées du seuil de sécrétion du glucose.

On savait déjà depuis longtemps que certaines substances, comme le nitrate d'urane, le sublimé en injection intraveineuse, le chromate de potasse, et surtout la phloridzine provoquent des glycosuries sans hyperglycémie : on admettait que ces glycosuries avaient une origine rénale. Nous avons montré que les faits rapportés au chapitre précédent ne peuvent être interprétés que si l'on admet que la modification rénale consiste seulement dans un abaissement du seuil.

L'abaissement du seuil de sécrétion du glucose est très rapide quand la phloridzine a été administrée par voie sous-cutanée, et lorsque la dose injectée est suffisante le seuil peut être annulé.

Voici à titre d'exemples (1) les variations du seuil observées chez

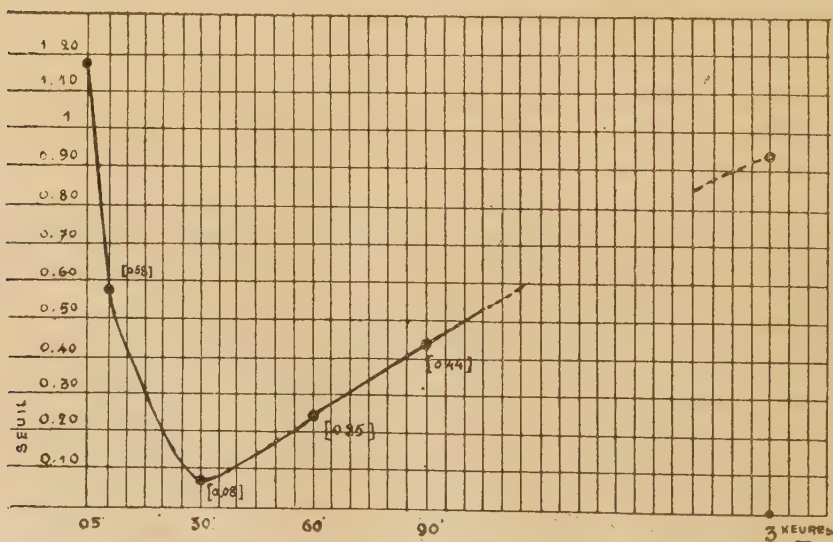
1. Voir : **H. CHABANIER**. *Archives Urologiques de Necker*, t. II, fasc. 1, p. 110 à 122 et p. 161 à 164.

un sujet normal, après injection sous-cutanée de 22 ctgr. 5 de phloridzine :

Sujet : *Saun.....*

Temps écoulé depuis l'injection de phloridzine.	Glycémie.	Seuil.
5 minutes	1,20	0,58
30 —		0,08
60 —		0,25
90 —	1,20	0,44
3 heures	1,18	0,92

Les variations du seuil (voir graphique I) ont donc été brutales et de courte durée. On peut admettre en effet que vers la quatrième ou cinquième heure après l'injection, le seuil a rejoint la glycémie.



Graphique I. — Au temps 0 injection sous-cutanée de 22 ctgr. 5 de phloridzine.

L'abaissement du seuil, avons-nous dit, paraît être dans l'état actuel de nos connaissances la seule modification fonctionnelle que détermine la phloridzine dans le rein. En particulier, nous avons

montré que la phloridzine, même aux doses élevées où nous l'avons employée (jusqu'à 60 ctgr. en une fois), n'altère pas la constante uréo-sécrétoire.

Nous croyons intéressant de faire observer le contraste qui existe à cet égard entre la phloridzine d'une part, et d'autre part la théobromine et l'atophan.

Tandis que la phloridzine, qui est susceptible d'annuler le seuil de sécrétion du glucose, ne provoque pas de néphrite, au sens fonctionnel du mot, la théobromine et l'atophan, qui abaissent respectivement les seuils du Cl et de l'acide urique (1) dans une proportion beaucoup plus faible, sont susceptibles de porter atteinte à l'intégrité fonctionnelle du rein.

La théobromine, comme on le sait, peut en effet déterminer des néphrites fonctionnelles, avec élévation de la constante et abaissement de la concentration maxima.

L'atteinte rénale est d'ailleurs peu fréquente, légère et cède rapidement dès que l'on cesse d'administrer la théobromine.

Il n'en est pas de même pour l'atophan. A la suite d'ingestion d'atophan, nous avons constaté, en effet, fréquemment, une atteinte fonctionnelle accentuée de la sécrétion rénale, avec forte azotémie, et cédant lentement après suppression de l'atophan (2).

Tels sont les quelques points que nous voulions rappeler concernant les variations provoquées du seuil du glucose que nous avons étudiées dans des mémoires antérieurs. Nous allons nous étendre davantage sur les variations spontanées de ce seuil.

II. — Des variations physiologiques du seuil du glucose.

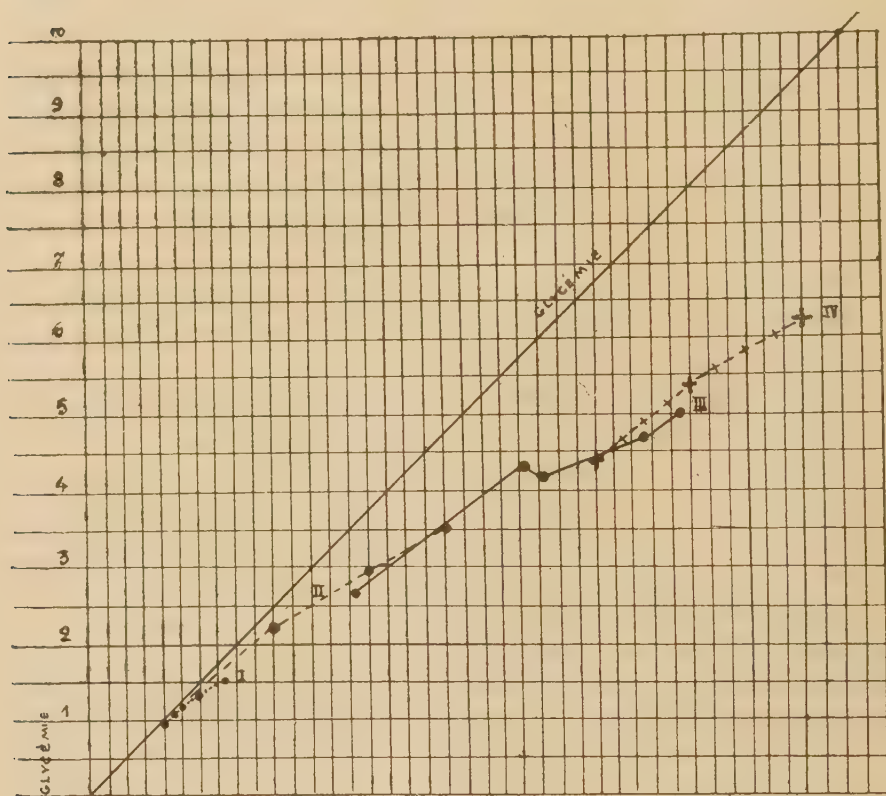
Nous nous proposons d'étudier ici les propriétés du seuil du glucose, dans ce qu'elles ont de général, en mettant à part les cas d'espèces que nous envisagerons dans le chapitre suivant.

Dans le présent chapitre nous nous proposons de montrer que la propriété essentielle du seuil est d'être mobile, en fonction de la

1. H. CHABANIER, M. LEBERT et C. LOBO-ONELL. Du mode de sécrétion de l'acide urique par le rein. Congrès Association française d'Urologie, octobre 1924.

2. H. CHABANIER, M. LEBERT, C. LOBO-ONELL. Néphrites par atophan. Association française d'Urologie, octobre 1924.

glycémie ; puis nous ferons l'étude des facteurs qui sont susceptibles d'agir sur les rapports du seuil avec la glycémie : nous voulons dire la teneur en hydrates de carbone de la ration d'une part, et d'autre part l'insuline, dont nous essayerons de préciser le mode d'action.



Graphique II reproduisant les variations du seuil du glucose en fonction de la glycémie chez les sujets : Mal... (courbe I), Pia... (courbe II), Haa... (courbe III), Aub... (courbe IV).

De la mobilité du seuil de sécrétion du glucose en fonction de la glycémie.

Nous avons vu plus haut que la plupart des auteurs (ceux mêmes qui ont employé le procédé direct d'évaluation du seuil) s'accordent à considérer le seuil comme fixe chez tous les individus normaux ou diabétiques.

Les constatations (1) que nous avons effectuées et qui portent sur plus d'un millier de déterminations, nous ont amené à une conception exactement contraire.

Et tout d'abord, *le seuil n'est pas fixe chez tous les sujets, mais peut au contraire occuper toutes les positions possibles* : c'est ce qui ressort des quelques exemples suivants, dans lesquels le seuil a été déterminé par le procédé indirect, le matin à jeun, chez des sujets qui étaient au régime mixte :

	Glycémie.	Glycosurie ramenée à 24 heures.	Excès sur le seuil.	Seuil.	Constante uréo- sécrétoire.
Mal	1,97	28,05	0,46	1,51	0,110
Delp	2,33	43,36	0,83	1,50	0,154
Foua.	2,70	95,08	0,94	1,76	0,100
Pia	3,02	89,95	0,97	2,05	0,110
Bal	3,15	436,36	1,03	2,12	0,065
Bir	4,01	115,76	1,07	2,94	0,097
Haa	5,91	652,86	1,51	4,40	0,100
Aub	6,90	525	2,43	4,47	0,077

Mais le seuil ne varie pas seulement d'un sujet à l'autre, il varie encore chez un même sujet, comme le montrent les quelques déterminations effectuées le matin à jeun rapportées ci-après à titre d'exemple :

(Voir tableau page suivante)

1. H. CHABANIER et M. LEBERT. Du seuil de sécrétion du glucose par le rein. *Bulletin de la Société française d'Urologie*, juin-décembre 1919. *La Presse Médicale*, 11 août 1920.

	Glycémie.	Glycosurie ramenée à 24 heures.	Excès sur le seuil.	Seuil.	Constante uréo- sécrétoire.
1) Haa..... Régime ordinaire mixte	3,61	167,82	0,88	2,73	0,100
enrichi progressivement en hy-	5,91	652,86	1,51	4,40	id.
drates de carbone	6,21	520	1,91	4,30	id.
	7,50	769,27	2,82	4,68	id.
	7,85	771,97	2,86	4,99	id.
2) Aub... Régime mixte enrichi pro-	6,90	525	2,43	4,47	0,077
gressivement en hydrates de car-	8,08	695,4	2,68	5,40	id.
bone	9,60	928,8	3,32	6,28	id.
3) Bir..... Régime mixte.	4,01	115,76	1,07	2,94	0,097
	4,35	146,85	1,17	3,18	id.
4) Pia..... Régime mixte	4,80	217,5	1,26	3,54	0,110
Après 24 heures, jeûne	2,50	9,0	0,18	2,32	id.
Après 48 heures, jeûne	1,30	0,98	0,025	1,275	id.
Après 24 heures, régime ordinaire.	3,83	100,5	0,88	2,95	id.
5) Mal..... Régime mixte	1,97	28,05	0,46	1,51	0,110
Après 24 heures, jeûne	1,60	7,17	0,178	1,42	id.
Après 48 heures, jeûne	1,20	0,90	0,03	1,17	id.
Après 72 heures, jeûne	1,09	0,70	0,028	1,06	id.

Le seuil est donc variable chez un même sujet, comme il l'est d'un sujet à l'autre. Loin d'être fixe, le seuil du glucose apparaît donc comme essentiellement mobile.

Une autre constatation se dégage encore des faits que nous venons d'exposer : l'examen du graphique II (qui représente les variations relatives du seuil du glucose et de la glycémie chez les sujets Mal..., Pia..., Haa... et Aub..., dans les expériences dont les données numériques sont rapportées dans le tableau ci-dessus) met, en effet, en évidence que le seuil varie comme la glycémie elle-même.

Ce graphique montre encore que, si les variations du seuil se font dans le même sens que celles de la glycémie, elles ne leur sont pas strictement parallèles, et la différence entre la glycémie et le seuil ou excès sur le seuil n'a pas une valeur constante, mais augmente quand la glycémie s'élève.

Il existe, en effet, un *bâillement* entre les courbes représentant respectivement les variations de la glycémie et du seuil, bâillement qui, peu accentué entre 1 à 2 grammes, se dessine plus nettement entre 2 grammes et 2 gr. 50 environ, pour devenir marqué au-dessus de 3 grammes.

Nous ne donnons d'ailleurs ces chiffres qu'à titre de moyenne.

En effet, si le phénomène est constant qualitativement chez tous les sujets, il peut différer quantitativement suivant le type évolutif du diabète envisagé (et nous verrons, par la suite, l'importance pathogénique que nous attribuons à ces comportements différents du seuil) ; il peut encore varier au point de vue quantitatif sous l'influence de certains facteurs, que nous préciserons dans un instant.

De la continuité des variations du seuil.

Nous venons de voir par les quelques observations qui précèdent que le seuil est susceptible de s'élever notablement au-dessus de la valeur admise comme normale par **Claude Bernard** ; nous avons vu aussi que le seuil est capable d'occuper toutes les positions comprises entre ce seuil de **Claude Bernard**, et la valeur de 1 gr. 8 environ trouvée par les auteurs étrangers qui repèrent le seuil par la disparition de la glycosurie.

Mais ces mêmes observations montrent encore, que le seuil des diabétiques n'est pas seulement inférieur à la glycémie quand celle-ci est supérieure à 1 gr. 8, mais encore, pour *toutes les positions de la glycémie, inférieur à ce taux.*

C'est notamment ce qui ressort des deux observations que nous rapportons ci-dessus à titre d'exemple, des diabétiques Pia... et Mal... dont nous avons ramené par le jeûne la glycémie aux environs de 1 ‰.

Nous voyons en effet que chez ces sujets, l'urine, après défécation par le nitrate mercurique acide, présente un pouvoir réducteur que la plupart des auteurs s'accordent pour considérer comme étant dû, au moins pour une part, à du glucose (1).

1. Il convient de remarquer que la plupart des auteurs qui fixent le seuil dit normal aux environs de 1,8 ‰ se rallient à l'opinion que nous exprimons. Mais sous le pré-

Ces constatations nous amènent donc à considérer que l'hiatus que l'on admet classiquement entre le seuil de 1, 8 et le seuil de 1 ‰ n'existe pas, et déjà nous voyons que le fait pour le seuil d'être inférieur à une glycémie d'environ 1 gramme ne peut être considéré en soi comme étant d'ordre pathologique, contrairement à l'opinion de la plupart des auteurs qui ont voulu en faire la base pathogénique du diabète rénal pur.

Nous pensons d'ailleurs que ce que nous considérons comme vrai chez les diabétiques est absolument général et que chez tous les sujets, même normaux, le seuil est toujours à tous moments inférieur à la glycémie.

La question se pose d'ailleurs pour ces sujets comme pour les diabétiques dont on fait baisser la glycémie jusqu'aux environs de 1 ‰.

Chez tous les sujets normaux, en effet, les urines examinées non pas seulement au point de vue qualitatif, par l'essai direct à la liqueur de Felhing, mais après défécation par le nitrate mercurique acide, présentent un pouvoir réducteur, qu'avec la plupart des auteurs nous trouvons être égal (exprimé en glucose) à 0, 30 à 1 gr. 5 environ ou davantage.

Les quelques exemples que nous rapportons ci-après rappellent ce fait, que, nous le répétons, la plupart des auteurs ont constaté.

texte que les glycosuries observées dans ces conditions sont très faibles, ils les tiennent pour négligeables et repèrent le seuil lorsque la glycosurie devient appréciable, ce qui correspond, pour la plupart, à l'apparition d'une réaction nette à l'essai simplement qualitatif par la liqueur de Felhing.

Cette manière d'envisager les choses, bien que peu satisfaisante du point de vue physiologique, mériterait cependant quelque égard, si, du point de vue pratique, elle avait l'avantage d'être seule à permettre de coordonner les divers faits que la pathologie nous offre, notamment ceux qui ont trait au diabète rénal.

Or, nous nous proposons de montrer par la suite que, même en admettant la continuité des variations du seuil en fonction de celles de la glycémie, il est possible de donner de ces faits une interprétation dans ce qu'ils ont de plus général. C'est ce que nous nous proposons d'envisager par la suite en étudiant ce que nous avons appelé l'élément diabète rénal chez les diabétiques vrais.

	Glycémie.	Pouvoir réducteur des urines exprimé en glucose.	Moment du Prélèvement.
Riv.	1,10 1,01	2,52 0,80	Après repas. Matin à jeun.
Gir.	1,25	1,80	id.
Veép.	1,10	0,75	id.
Desr.	1,22	0,54	id.
Hu.	0,94	0,30	id.
Pary.	1,14	0,85	id.
Lef.	1,07 1,15	0,25 2,00	Après repas. Matin à jeun.
Suce.	1,07	0,30	id.
Fer.	0,70	0,50	id.
Cloa.	0,88	1,04	id.
Mesm.	0,90	0,50	id.
Mili.	1,05	0,95	id.
Lieb.	1,20 0,96	1,69 0,50	Après repas. Matin à jeun.
Man.	1,06	1,30	id.
Lieut.	0,97	4,82	id.
Le.	1,15	2,00	id.

La plupart des auteurs s'accordent encore à considérer que ce pouvoir réducteur correspond, au moins en partie, à la présence de glucose.

Récemment cependant, **Grimbert et Bernier** (1) ont soutenu une opinion contraire : n'ayant pu obtenir l'ozazone caractéristique, ils ont émis l'idée que la petite quantité de glucose que l'on met en évidence dans l'urine, peut provenir de l'action des déféquants acides sur l'acide glycuronique ou même sur le saccharose que contiendrait l'urine normale.

1. Voir **BERNIER**. Sur la présence de l'acide glycuronique et de certains hydrides de carbone dans l'urine normale. *Thèse Paris*, 1910.

Diverses considérations nous empêchent d'adhérer à l'opinion de **Grimbert et Bernier**.

Il nous paraît difficile, par exemple, d'admettre que le pouvoir réducteur de l'urine normale provienne de l'action des déféquants acides sur du saccharose : nous n'avons pas constaté, en effet, que dans les conditions où l'on effectue la défécation par le réactif de Patein, (c'est-à-dire à froid, et en modifiant rapidement la réaction du milieu aussitôt après avoir mélangé l'urine avec le réactif), la solution de saccharose sur laquelle nous avons opéré et qui était très faiblement réductrice, du fait des impuretés que contient la saccharose du commerce, possédât un pouvoir réducteur plus marqué après action du réactif mercurique. A vrai dire, d'ailleurs, il ne nous semble pas que les seules données d'ordre chimique permettent dans l'état actuel de nier ou d'affirmer la présence du glucose dans les urines normales, tant est délicate l'application des techniques analytiques lorsque de si faibles quantités de substances sont en jeu. A notre sens ce sont bien plutôt les considérations d'ordre physiologique qui peuvent actuellement fournir quelque directive sur la solution de cette question.

Nous avons vu plus haut que lorsque l'on soumet des diabétiques au jeûne, leur glycémie s'abaisse, le pouvoir réducteur de leur urine diminue, leur seuil présentant ainsi une valeur progressivement décroissante, *restant toujours inférieur à la glycémie*, et se rapprochant de plus en plus de cette dernière : lorsque la glycémie parvient au niveau du taux de 1 ‰ qui caractérise les sujets normaux, le pouvoir réducteur de l'urine des diabétiques présente une valeur qui est également de même ordre de grandeur que chez les sujets normaux, si bien *que le seuil des diabétiques présente alors une valeur comparable à celle que l'on peut calculer chez les sujets normaux, si l'on admet que le pouvoir réducteur des urines de ces derniers est dû, au moins pour une part, à la présence de glucose*.

Les seuils des diabétiques Pia... et Mal... étaient en effet, rappelons-le, pour le premier de 1,27 avec une glycémie de 1,30 après quarante-huit heures de jeûne ; pour le second de 1,17 avec une glycémie de 1,20 après quarante-huit heures de jeûne, et de 1,06 avec une glycémie de 1,09 après soixante-douze heures de jeûne.

Or, les seuils des sujets normaux cités au tableau ci-dessus étaient

(lorsqu'on les calculait d'après le pouvoir réducteur de leur urine, en admettant que celui-ci était dû à du glucose) d'un ordre de grandeur comparable, tant au point de vue absolu, que relativement à la glycémie, comme le montrent les quelques exemples qui suivent :

	Glycémie.	Excès sur le seuil.	Seuil.
Riv	1,10	0,03	1,07
Gir	1,25	0,045	1,20
Desr	1,22	0,015	1,20
Hu.	0,94	0,02	0,92
Pary	1,14	0,038	1,102
Suc	1,07	0,017	1,05
Lieb	1,20	0,048	1,15

La conception d'après laquelle le pouvoir réducteur que présente constamment l'urine des sujets normaux est dû, au moins en partie à la présence de glucose, a donc l'intérêt de coordonner les faits constatés chez ces derniers sujets et ceux que nous avons signalés plus haut, concernant les diabétiques dont on réduisait la glycémie : ainsi se trouve généralisé à *tous les sujets indistinctement*, le schéma général des variations du seuil de sécrétion du glucose.

L'hypothèse contraire nous mènerait à un schéma informe, illimité du côté des fortes glycémies (au moins pour les taux maximum que nous avons observés), limité au contraire du côté des glycémies faibles, entre 1 et 2 grammes, en un point que nous ne voyons guère le moyen d'apprécier.

Choisira-t-on arbitrairement le taux de glycémie correspondant à la disparition d'une réaction nette à l'essai sur les urines non déféquées ?

En d'autres termes, limitera-t-on inférieurement la courbe des variations du seuil au taux de glycémie, pour lequel (suivant une expression ambiguë et origine de tous les malentendus), la glycosurie cesse d'être « appréciable en clinique » ? Semblable manière de faire est vraiment peu critique, et à vrai dire, ne peut intervenir dans des spéculations d'ordre physiologique.

Et par ailleurs, si l'on opère d'une manière plus précise sur les urines déféquées, dans la décroissance progressive du pouvoir réducteur des urines d'un diabétique soumis au jeûne, où donc décidera-t-on qu'il cesse de correspondre à la présence de glucose : est-ce quand le pouvoir réducteur équivaut à 6 grammes de glucose, à 2 grammes ou seulement à 1 gramme ?

On peut objecter à la conception que nous défendons qu'elle rend impossible la théorie généralement admise d'après laquelle le syndrome appelé *diabète rénal pur* a pour base un abaissement aux environs de 1 ‰ du seuil du glucose, situé normalement autour de 1, 8.

Il n'est pas douteux que cette objection serait d'importance si, de l'étude physiologique du seuil que nous allons maintenant poursuivre, ne se dégageraient les bases d'une conception du mécanisme du diabète rénal, conception qui a l'avantage d'être générale, c'est-à-dire, de s'appliquer non seulement au syndrome sans hyperglycémie appelé *diabète rénal pur*, mais au *syndrome diabète rénal* que sont susceptibles de présenter également les diabétiques vrais.

En résumé, *le seuil du glucose qui est toujours inférieur à la glycémie, varie en fonction de la glycémie de la façon suivante : d'abord peu écarté de la glycémie lorsque celle-ci oscille entre les environs de 1 gramme et ceux de 2 grammes, il s'en éloigne ensuite à mesure que celle-ci s'élève, l'ascension du seuil étant moins rapide que celle de la glycémie.*

Enfin *ces variations sont continues*, même lorsque la glycémie est d'un ordre de grandeur normal, si bien que le fait pour le seuil d'être inférieur alors à la glycémie ne peut être tenu comme étant en soi, au point de vue absolu, d'ordre pathologique, comme le croient la grande majorité des auteurs qui y voient le substratum pathogénique du diabète rénal pur.

Cette propriété du seuil est générale à tous les sujets, le phénomène n'étant susceptible de présenter d'un sujet à l'autre, ou chez un même sujet que des différences d'ordre quantitatif. Nous aurons l'occasion d'étudier par la suite la signification de ces différences, soit en étudiant l'action des régimes sur les variations du seuil, soit quand nous envisagerons dans un chapitre ultérieur la pathologie du seuil.

Valeur physiologique générale des variations du seuil du glucose en fonction de la glycémie.

C'est donc à un point de vue très général également que nous allons envisager la valeur physiologique de la mobilité du seuil du glucose en fonction de la glycémie, valeur sur laquelle nous reviendrons en étudiant la répercussion d'une mobilité insuffisante du seuil chez les diabétiques.

La valeur physiologique de la mobilité du seuil, apparaît à la lumière de l'interprétation de l'hyperglycémie des diabétiques proposée par **L. Ambard** en 1914 et que nous allons évoquer brièvement.

L'augmentation du taux du glucose sanguin est comme on sait de constatation déjà ancienne, et les cliniciens en ont étudié avec soin les répercussions sur l'organisme. A vrai dire, et bien que **Claude Bernard** ait entrevu qu'elle constitue « un phénomène essentiellement réparateur et salubre » dont la « suppression coïncide avec une terminaison fatale de l'évolution morbide » (1), il ne semble pas que les cliniciens, pas plus d'ailleurs que les physiologistes, aient pensé que l'élévation du taux du glucose sanguin puisse être autre chose que nuisible, et, d'ailleurs on doit constater que l'opinion générale est encore que c'est l'hyperglycémie qui commande essentiellement l'aspect du complexe clinique que réalise le diabète, tout comme son évolution.

Or, tout récemment, **L. Ambard**, sans contester que l'hyperglycémie puisse avoir des conséquences fâcheuses, a proposé d'envisager le rôle de l'élévation du taux du glucose sanguin sous un aspect tout nouveau : d'après cet auteur (2) l'hyperglycémie joue chez le diabétique le rôle de mécanisme compensateur du trouble de l'utilisation du glucose qui, du consentement général, est essentiellement à la base du syndrome du diabète sucré. Dans cette conception, afin que sa consommation du glucose soit voisine quantitativement de celle d'un sujet normal, le diabétique a donc besoin d'être hyperglycémique et de maintenir cette hyperglycémie à un certain niveau.

1. **CLAUDE BERNARD**. Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale, 1877, p. 413-417.

2. **L. AMBARD**. *Médecine*. Mars-avril 1914.

Sans vouloir sur cette question entrer dans de trop amples considérations, qui ne peuvent trouver ici leur place, nous rappellerons cependant deux ordres de faits qui établissent, à notre sens, le bien fondé de l'hypothèse de **L. Ambard**.

Le premier a trait aux constatations de **H. Chabanier**, concernant ce taux spécial de la glycémie qu'il a proposé d'appeler : *la glycémie critique* (1). Le problème qui se posait était de comparer la glycémie des divers sujets pour une consommation égale de glucose.

Celle-ci ne pouvant être évaluée directement, le détour suivant a été utilisé. On peut admettre d'après les travaux de l'école de Rübner que des sujets ayant une ration identique de graisses et de protéiques ont besoin d'une certaine consommation minima de glucose pour que les radicaux gras, provenant de ces substances soient comburés en totalité : si la quantité de glucose consommée tombe au-dessous de ce taux minimum, les radicaux gras cessant d'être totalement comburés une partie d'entre eux se trouve amenée seulement au stade de corps cétoniques et une acétonurie abondante et rapide se déclenche aussitôt.

Lorsque chez un certain nombre de sujets, normaux ou diabétiques, nous instituons une ration identique en graisses et en protéiques, nous pouvons donc inférer au moment où nous voyons se déclencher une acétonurie brutale et marquée, que ces divers sujets consomment une quantité de glucose d'un ordre de grandeur très comparable.

Or, si nous comparons leur glycémie (*glycémie critique*) à ce même moment, nous constatons que, tandis que les sujets normaux ont une glycémie de 1 ‰ ou moins, les diabétiques ont un taux de glucose sanguin supérieur à 1 ‰, soit 2 ‰, 3 ‰, 4 ‰ ou même davantage. Voici donc un premier ordre de constatations qui vient à l'appui de la conception de **L. Ambard**.

Voici maintenant un second ordre de faits (2). Considérons des

1. H. CHABANIER. Société de Biologie, séance des 25 octobre et 8 novembre 1919. *La Presse Médicale*, 24 avril 1920. H. CHABANIER, C. LOBO-ONELL, M. LEBERT et GROVE. *Bulletin Médical*, 7 juillet 1923.

2. H. CHABANIER et M. LEBERT. Les variations comparées de la glycémie et de la consommation du glucose chez les sujets normaux et chez les diabétiques. Société de Biologie, séance du 17 avril 1920.

sujets normaux ou diabétiques à jeun, au repos complet depuis une dizaine d'heures. Dans ces conditions on peut admettre que les échanges sont sensiblement constants chez un même sujet.

Si nous leur faisons alors consommer du glucose, nous observons chez tous les sujets une ascension de la glycémie en même temps qu'une augmentation du CO^2 éliminé.

Etant donné les conditions de l'expérience, cette augmentation de CO^2 peut être attribuée essentiellement à un accroissement de la consommation du glucose.

Et l'on voit déjà d'après cette première constatation que l'augmentation du taux du glucose sanguin peut être tenue pour l'un des facteurs de la consommation du glucose.

Comparons maintenant les variations de glycémie d'un sujet normal et d'un diabétique, pour une même augmentation de la quantité de CO^2 éliminé, ou (ce qui revient sensiblement au même étant donné les conditions de l'expérience), pour un accroissement égal de la consommation du glucose, nous constatons que le diabétique élève sa glycémie dans une beaucoup plus forte proportion que le sujet normal, tout comme un néphritique, ainsi que l'a montré **Widal**, augmente plus fortement qu'un sujet sain le taux de son azotémie pour éliminer la même quantité d'urée que ce dernier (1).

Ces diverses considérations légitiment donc, à nos yeux, l'hypothèse d'**Ambard**, suivant laquelle l'hyperglycémie des diabétiques

1. Comme on le voit l'analogie est frappante entre la sécrétion rénale et la consommation du glucose en fonction de la glycémie : glycémie et quantité de glucose comburée, correspondant respectivement à azotémie et à débit de l'urée dans l'urine en matière de sécrétion rénale. De même que tout sujet normal ou néphritique, a besoin d'élever le taux de son azotémie pour augmenter son débit uréique ordinaire, de même tout sujet normal ou diabétique a besoin d'élever le taux de sa glycémie pour augmenter l'intensité de sa consommation de glucose. Et de même encore qu'un néphritique a besoin d'élever plus fortement son azotémie qu'un sujet sain, pour augmenter dans une égale proportion le débit uréique urinaire, de même un diabétique a besoin d'élever sa glycémie plus fortement qu'un sujet sain pour augmenter dans une même proportion la quantité de glucose consommée. Cette similitude des phénomènes donne à penser que, de même que pour la sécrétion rénale de l'urée il existe chez un même sujet un rapport constant entre le taux de l'urée sanguine et le débit uréique urinaire, ou *constante uréo-sécrétoire*, constante qui se modifie quand le pouvoir sécrétoire du rein se modifie lui-même, de même il doit exister un certain rapport entre la varia-

représente le mécanisme compensateur du trouble qui constitue le diabète.

Mais pour que ce mécanisme compensateur puisse jouer, encore est-il indispensable que les échanges hydrocarbonés puissent eux-mêmes s'équilibrer de telle façon que la glycémie se maintienne au taux convenable.

Or, nous allons voir que ce maintien de l'hyperglycémie nécessaire est précisément favorisé par la propriété qu'a le seuil de s'élever en même temps que la glycémie.

Supposons en effet un instant que le seuil soit fixe et ait cette valeur d'environ 1,8 ‰ que la plupart des auteurs, se basant sur le procédé de repérage du seuil, s'accordent à lui attribuer. Il est aisé de calculer que, si le sujet en question a des reins fonctionnellement normaux (et, par suite une constante uréo-sécrétoire normale), les débits glycosiques présenteraient les valeurs suivantes lorsque la glycémie viendrait à augmenter.

Glycémie	Excès sur le seuil considéré comme fixe.	Débit glycosique.
2,8	1 gr.	203,9
3,8	2 gr.	815,7
4,8	3 gr.	1835,3

Si donc le trouble qui est à la base du diabète avait par exemple, chez le sujet envisagé, une intensité telle que celui ci ait besoin d'une glycémie supérieure à 3 gr. 8 pour que son métabolisme glycosique fût d'un ordre de grandeur comparable à celui d'un sujet normal, on voit que ce sujet aurait besoin d'ingérer, d'abord une quantité d'hydrocarbonés suffisante pour alimenter une glycosurie de 815 grammes et ensuite la quantité d'hydrocarbonés nécessaire pour alimenter la consommation du sujet en glucose: soit au bas mot plus de 1 kilogramme d'hydrocarbonés au total.

tion de glycémie et la quantité de glucose consommée, rapport vraisemblablement constant lui aussi, chez un même sujet, et se modifiant quand le pouvoir de consommation du glucose se modifie (comme cela a lieu chez les diabétiques vrais). La forme de cette dernière constante nous paraît difficile à préciser dans l'état actuel de nos moyens d'investigation.

Sans doute une semblable équilibration serait réalisable, mais elle serait aussi très précaire ; les circonstances multiples (troubles gastro-intestinaux, pyrexies, etc.) susceptibles de diminuer la capacité d'ingestion du patient auraient beau jeu pour déclencher la crise acétonémique terminale, et les diabétiques ayant une glycémie critique de 3,8 devraient être rares dans l'hypothèse du seuil fixe de 1,8 ‰ ou du moins n'avoir qu'une survie très limitée. Or les sujets ayant un diabète d'une semblable intensité sont loin d'être



Graphique III. — Observation de JOSLIN.
(Jeûne complet pendant toute l'observation sauf les jours 1 et 2, 9 et 10).

exceptionnels, et nombre d'entre eux ont une survie très prolongée parce qu'ils maintiennent aisément leur glycémie dans les limites nécessaires, grâce à l'élévation de leur seuil en fonction de la glycémie (1).

1. Nous disons nombre d'entre eux, et ne précisons pas davantage, réservant les cas d'espèces au chapitre concernant la pathologie du seuil. Disons simplement dès maintenant que les diabétiques dont l'évolution a été la plus courte, sont précisément

Pour prendre un exemple assez courant, qui a trait à ce que l'on appelle un diabétique de type gras, avec une glycémie de 2,8 et grâce à l'élévation du seuil en fonction de la glycémie, un semblable sujet aura besoin d'alimenter une glycosurie de seulement 120 grammes environ au lieu de 200 grammes environ dans l'hypothèse d'un seuil fixe de 1,8. Ce comportement du seuil favorise donc considérablement le maintien de la glycémie nécessaire au diabétique étant donnée l'intensité que présente chez lui le trouble de l'utilisation du glucose en fonction de la glycémie.

Ces considérations nous amènent donc à cette conception que : *la mobilité du seuil en fonction de la glycémie représente un élément de première importance du mécanisme que met en jeu l'organisme diabétique pour compenser le trouble de la consommation du glucose qui le caractérise.*

Des facteurs, autres que des états pathologiques, susceptibles d'agir sur les variations du seuil en fonction de la glycémie.

Toute cause pathologique mise à part (dont nous réservons l'étude pour le prochain chapitre) les variations du seuil en fonction de la glycémie peuvent être modifiées par certains facteurs.

C'est ainsi que diverses médications, d'après les constatations que nous avons pu faire, sont susceptibles d'augmenter la mobilité du seuil à suivre les variations de la glycémie : tels sont par exemple l'antipyrine, les alcalins, la chaux, de même la médication insulinique et les régimes de carence hydrocarbonée.

Ce sont ces deux derniers ordres de facteurs que nous allons surtout envisager.

ceux, qui, du fait d'une insuffisante mobilité, de leur seuil à suivre la glycémie se sont pratiquement trouvés dans des conditions aussi défavorables que le sujet à seuil fixe, dont il a été question.

A. — Action des régimes de carence hydrocarbonée sur le seuil de sécrétion du glucose.

Comme nous l'annoncions au début de ce paragraphe, nous allons envisager l'action des régimes de restriction indépendamment de tout cas d'espèce.

Si l'on soumet un diabétique à un régime de restriction en hydrates de carbone le fait général que l'on constate est une tendance du seuil à se rapprocher de la glycémie.

Nous avons rapporté dans un précédent mémoire (1) une série d'observations, qui mettent ce fait en évidence avec une parfaite netteté. Nous retracerons seulement quelques-unes d'entre elles dans les graphiques III, IV, V, VI.

Dans toutes ces observations, on voit dès l'établissement du régime anhydrocarboné le seuil se rapprocher de la glycémie au point de s'accoler à elle, chez certains sujets. De plus, on y voit encore que cet accollement est susceptible de persister dans une certaine mesure lorsque l'on vient à restituer les hydrates de carbone dans la ration.

Le fait général qui se dégage de ces observations est donc que la restriction des hydrocarbonés a pour effet de rapprocher le seuil de la glycémie.

Nous allons revenir dans un instant sur cette action et analyser le phénomène de plus près.

Mais auparavant une question préalable se pose. Nous venons de dire : la restriction des hydrocarbonés agit sur le seuil. *Cette action n'est-elle pas une simple apparence ?* Et par là voici ce que nous voulons dire.

Dans le paragraphe qui précède nous venons de voir que d'une manière générale le seuil tend à se décoller d'autant plus de la glycémie que celle-ci s'élève et à s'en rapprocher d'autant plus que la glycémie s'abaisse.

Or ne lit-on pas dans les livres classiques que la restriction des

1. H. CHABANIER, M. LEBERT et C. LOBO-ONELL. Du mode d'action des régimes restreints en hydrates de carbone chez les diabétiques. Société française d'Urologie, juin 1921 et *Bulletin médical*, 20 juillet 1921.

hydrocarbonés a pour effet d'abaisser la glycémie ? (N'est-ce pas d'ailleurs l'un des avantages essentiels que l'on se propose de procurer au malade lorsqu'on le soumet à une cure de régime?)

Dès lors, est-on bien fondé à parler d'une action de la restriction des hydrocarbonés sur le seuil, et cette action ne serait-elle pas simplement l'illustration de la propriété générale du seuil à venir s'accoler à la glycémie lorsque celle-ci s'abaisse?

Or les faits que nous allons évoquer, en montrant que l'accolement du seuil et de la glycémie peut être observé au cours des régimes de restriction sans que la glycémie s'abaisse, vont nous permettre de rejeter cette hypothèse et de conclure à une action propre de la teneur de la ration en hydrocarbonés sur les rapports du seuil et de la glycémie.

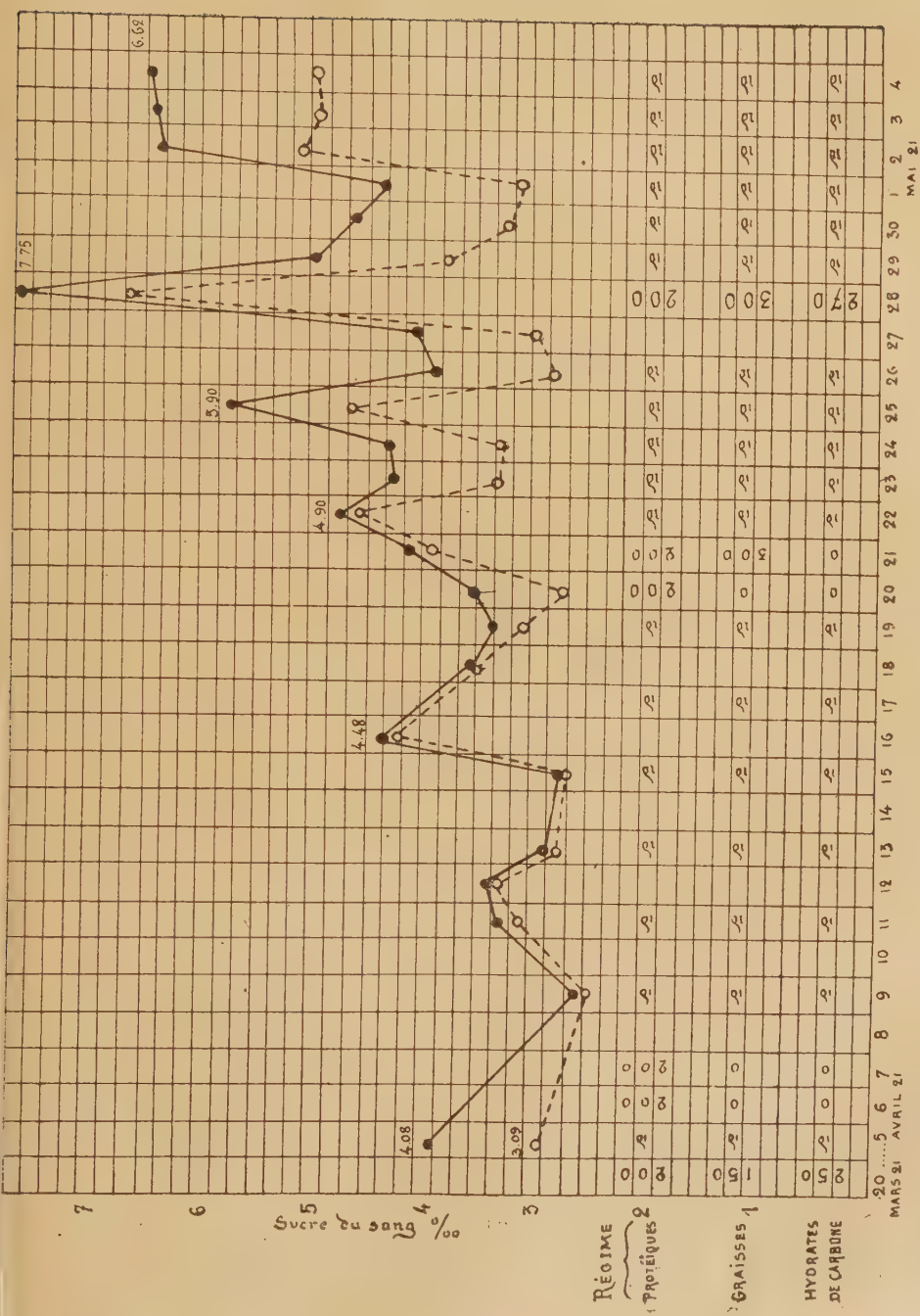
Et rappelons, avant d'en venir à nos propres constatations, qu'il en existe dans la littérature qui sont nettement probantes à cet égard. Pour être tout à fait exact nous devons ajouter que leur signification du point de vue qui nous intéresse n'a pas été nettement dégagée par leurs auteurs.

Et voici, tout d'abord une constatation déjà ancienne de **Lépine**. Ayant dépancréaté des chiens, cet auteur constata qu'au régime ordinaire leur glycémie se maintint entre 3 et 4 grammes *avec une glycosurie abondante*, tandis qu'au cours du jeûne *la glycosurie s'abaissait*, cependant que la glycémie au contraire s'élevait, pour atteindre jusqu'à 5 grammes, dans certains cas. Nous dirions, à la lumière des notions qui précèdent, que sous l'influence du jeûne le seuil s'est rapproché de la glycémie, et l'on voit que cette action ne peut être attribuée à un abaissement de la glycémie puisque celle-ci, contrairement à l'opinion courante, a été supérieure au cours du jeûne hydrocarboné, à ce qu'elle était au régime ordinaire.

Une observation de **Joslin** (1) n'est pas moins démonstrative. Dans cette observation que nous résumons d'après **L. Ambard** et **H. Chabanier** (2), le malade a été soumis au jeûne absolu sauf les 1^{er} et 2^e, 9^e et 10^e jours. Or, on peut voir dans le graphique ci-joint (graph. III), la glycémie qui au régime mixte était de l'ordre

1. A. JOSLIN. *The treatment of diabetes mellitus*, 2^e édition, 1917, p. 113.

2. L. AMBARD et H. CHABANIER. Les glycémies. Rapport au Congrès de Strasbourg, 1921,



Graphique IV. — Glycémie et seuil sous l'influence des variations de régimes (graisses et hydrocarbonés), Mad. Teiss., 58 ans, Diabète marqué avec élément rénal marqué, cliniquement phase de passage du diabète gras au diabète maigre.. Sauf un amaigrissement assez accentué, aucun autre symptôme clinique.

de 3 grammes, tomber à 1 gr.50 dès le premier jour de jeûne, puis remonter progressivement jusqu'aux environs de 2 grammes, tandis que la glycosurie baissait progressivement jusqu'à devenir pratiquement nulle. L'enseignement de cette observation qui paraît avoir complètement échappé à **Joslin** est donc le même que celui que nous avons tiré de l'observation de **Lépine**.

La même remarque s'applique aux constatations de **Menke** (1). Etudiant, sous l'inspiration de **L. Blum**, la glycémie au cours des divers régimes, **Menke** constata que le taux du sucre sanguin était souvent identique, le matin à jeun, bien que la teneur du régime en hydrocarbonés fût différente. **Menke** observa de plus que malgré l'identité de glycémie, il y avait ou non glycosurie suivant que la ration de la veille comportait ou non des hydrocarbonés. **Menke** ne tira aucune conclusion précise de cette dernière constatation. Pour nous, elle montre qu'à égalité de glycémie, le seuil tend à se rapprocher de la glycémie au régime anhydrocarboné et à s'en éloigner lorsque la ration comporte des hydrates de carbone.

Plus démonstratives encore sont les observations de **H. Chabanier**, **M. Lebert** et **C. Lobo-Onell** (2). Les auteurs se sont spécialement proposé d'étudier l'action immédiate et médiate de la restriction des hydrocarbonés sur les rapports du seuil et de la glycémie.

Dans leurs observations les seuils ont été évalués par le procédé que nous avons exposé au début de ce mémoire, et non pas seulement à l'estime comme nous avons dû le faire pour les observations que nous venons d'évoquer.

Or, les faits rapportés par **H. Chabanier**, **M. Lebert** et **C. Lobo-Onell** mettent très nettement en évidence que la teneur de la ration en hydrocarbonés exerce une action propre sur les rapports du seuil et de la glycémie, indépendamment de la valeur absolue de cette dernière. Pour le détail des observations nous renverrons le lecteur

1. MENKE. Ueber den Verhalten des Blutzuckers bei Kohlenhydratkuren und ueber den Wert der Blutzuckersbestimmungen fur die Therapie des Diabetes. *Deutsch. Arch. fur klin. med.*, 1914, CXIV, p. 209-249.

2. H. CHABANIER, M. LEBERT et C. LOBO-ONELL. Du mode d'action des régimes restreints en hydrocarbonés chez les diabétiques. Soc. franç. d'Urologie, juin 1921 et *Bull. médical*, 20 juillet 1921. Voir également : Volume des communications au Congrès de Strasbourg, 1921, et *Archives des maladies des reins et des organes génito-urinaires*, 1921.

aux publications de ces auteurs. Nous nous bornerons, à titre d'exemple, à résumer ici quelques-unes d'entre elles.

Voici tout d'abord deux observations dans lesquelles *la chute de la glycosurie, ou, ce qui revient au même, l'accolement du seuil à la glycémie, a coïncidé, non seulement avec des taux de glycémie de même ordre de grandeur qu'au régime mixte, comme dans les observations de Joslin et de Menke, mais avec des taux nettement supérieurs aux taux observés avant la suppression des hydrocarbonés.*

C'est ainsi que dans une de leurs observations (obs. I de leur mémoire, graph. IV du présent travail) nous voyons la glycémie qui était de 4 gr. 08 à un régime comportant 250 grammes d'hydrates de carbone, s'abaisser pendant les premiers jours du jeûne hydrocarboné jusqu'à 2 gr. 66, tandis que la glycosurie s'annulait, puis s'élever progressivement jusqu'à 4 gr. 48, puis 4 gr. 90 sans que cette dernière réapparût : *de toute évidence la suppression de la glycosurie sous l'influence de la suppression des hydrocarbonés ne peut donc être attribuée à une diminution de la glycémie (puisque celle-ci loin de s'abaisser s'est au contraire notablement élevée au-dessus du niveau qu'elle occupait au régime riche en hydrates de carbone), mais à un comportement spécial du rein.*

Une autre de leurs observations n'est pas moins probante (V. graph. VI). Elle a trait à une diabétique dont la glycémie repérée le matin à jeun oscillait autour de 1 gr. 75, alors que la malade était soumise à un régime mixte comportant 250 grammes d'hydrocarbonés. La suppression complète de ces dernières substances entraîne la disparition de la glycosurie, alors que cependant la glycémie observée le matin à jeun se maintenait aux environs des mêmes taux qu'avant la suppression des hydrates de carbone, et s'élevait même pendant quelques jours au-dessus de ces taux (jusqu'à 1 gr. 97 et 2 gr. 15). Dans ce cas également la suppression de la glycosurie lors de la restriction des hydrocarbonés ne peut donc être attribuée purement et simplement à une chute de la glycémie, puisque celle-ci a à peine varié.

Voilà donc qui établit bien nettement que *l'action exercée par la teneur du régime en hydrocarbonés sur les rapports du seuil et de la glycémie est, dans une certaine mesure, indépendante de la valeur absolue que présente la glycémie à un régime donné, et, en particu-*

RÉGIME

Protéiques

GRAISSES

HYDRATES
DE CARBONE

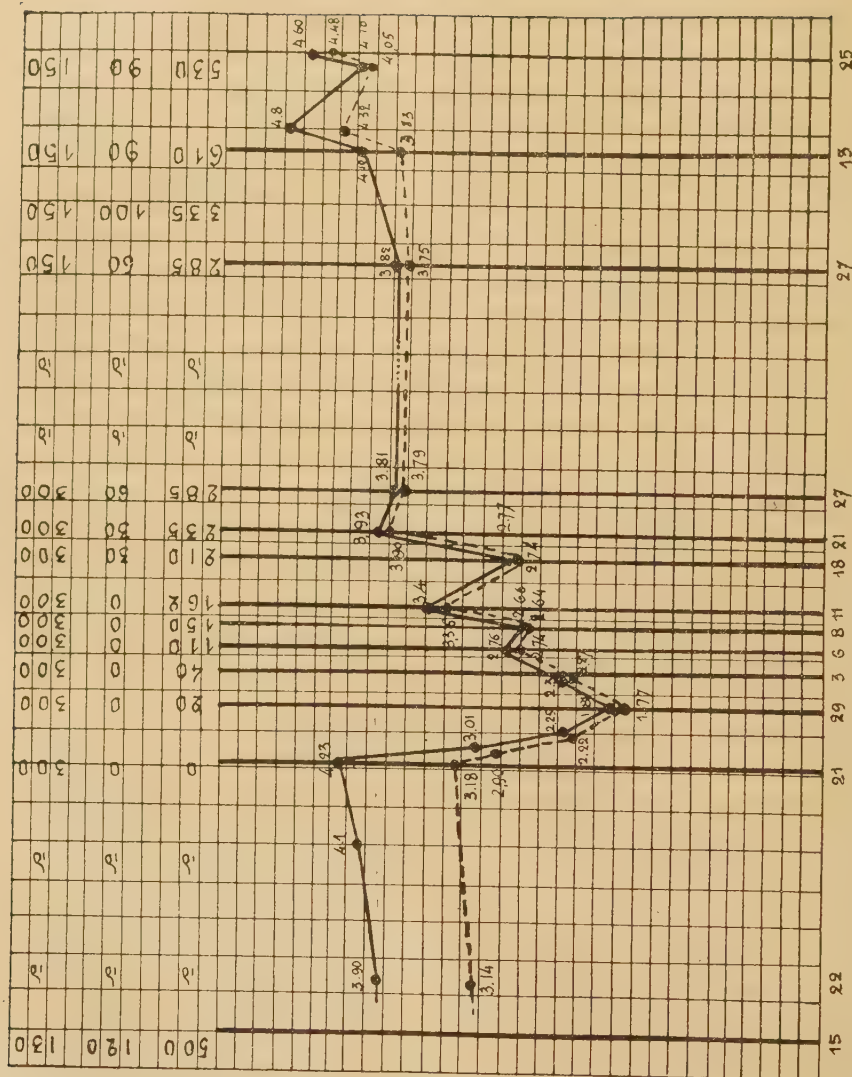
5

4

Sucre du sang %

3

2



Graphique V. - Variations du seuil et de la glycémie à des régimes de teneur variable en hydrocarbonés. Mad Hygon... (diabète gras). Observation publiée dans Arch. maladies des reins et des organes génito-urinaires, t. I, 1922.

lier, que l'accolement du seuil à la glycémie au régime anhydrocarboné n'est pas seulement dû à un abaissement du taux de la glycémie.

Et voici une autre constatation des mêmes auteurs qui vient confirmer cette conclusion.

On sait que si l'on soumet un diabétique à un régime anhydrocarboné, il est possible, chez certains sujets, de restituer après un certain laps de temps des hydrocarbonés dans la ration sans que la glycosurie, qui avait disparu dès la suppression des hydrocarbonés, réapparaisse : tel est le fait essentiel que l'on désigne en clinique sous le nom d'*augmentation de la tolérance aux hydrocarbonés*.

Nous dirions aujourd'hui, à la lumière de la notion de seuil, que le seuil qui, primitivement était écarté de la glycémie au régime mixte, est venu s'accoler à la glycémie dès la suppression des hydrocarbonés, et que cet accolement s'est maintenu malgré la restitution des hydrocarbonés. *La suppression des hydrocarbonés a donc non seulement un effet immédiat, mais aussi un effet médiateur sur les rapports du seuil et de la glycémie.*

Or, si l'effet de la restriction des hydrocarbonés était *seulement* fonction de l'abaissement de la glycémie qu'elle est susceptible de déterminer, on devrait toujours observer, semble-t-il, lorsque le seuil demeure accolé à la glycémie après restitution des hydrocarbonés, des taux de glycémie de même ordre que pendant la phase de restriction.

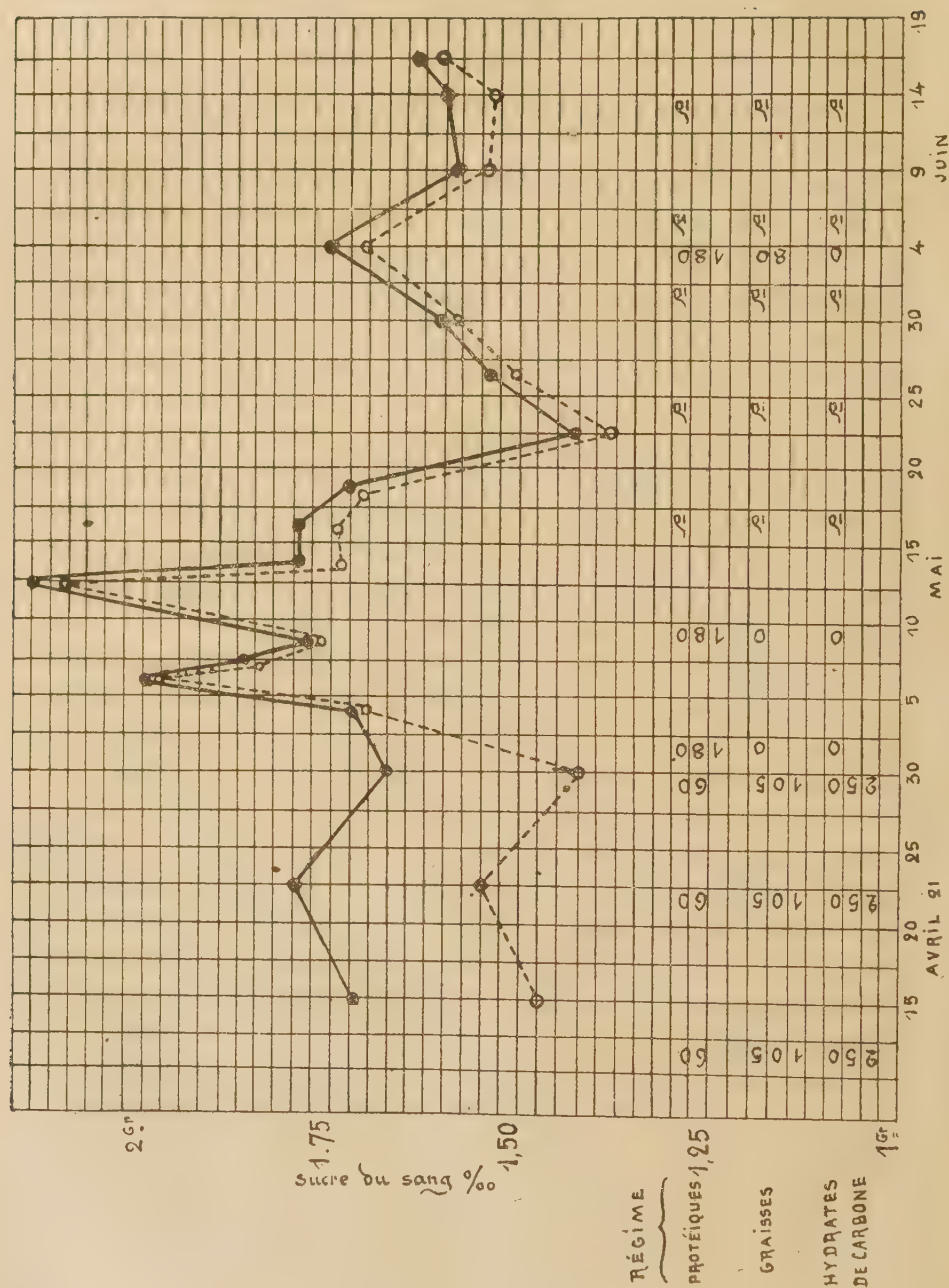
Or la chose est loin d'être constante et dans certains cas on peut observer, lors de la restitution des hydrocarbonés, des taux de glycémie largement supérieurs à ceux de la phase anhydrocarbonée.

Nous évoquerons à l'appui de cette proposition deux observations particulièrement démonstratives de **H. Chabanier, M. Lebert et C. Lobo-Onell**.

La première, qui a trait à une malade est rapportée intégralement dans un travail antérieur des auteurs (1). Elle est résumée dans le graphique V du présent travail.

On voit dans cette observation la glycémie qui était de 4 grammes environ à un régime riche en hydrocarbonés, s'abaisser jusqu'à 1 gr. 8, pendant le jeûne hydrocarboné. En même temps le seuil

1. Archives des maladies des reins et des organes génito-urinaires, 1921.



Graphique VI. — Variations du seuil et de la glycémie. Diabétique du type gras.
(Voir observation n° 6. Bulletin Société française d'Urologie 1904 pp. 165 et 166)

qui au régime mixte était écarté de plus de 1 gramme de la glycémie, venait s'accoler étroitement à cette dernière pendant le jeûne hydrocarboné.

On restitua alors des hydrocarbonés dans la ration, et bien que la teneur en hydrates de carbone dépassât la teneur du régime mixte initial, le seuil demeura étroitement accolé à la glycémie : or, en même temps la glycémie augmentait progressivement, dépassant les taux observés au cours du jeûne hydrocarboné, dépassant même (4 gr. 80), le taux moyen au régime mixte initial.

Un fait comparable se retrouve dans le graphique VII, qui a trait à une enfant de 11 ans, Marg... Ni..., dont l'observation recueillie avec **Fr. Bordet** est rapportée dans un autre mémoire des auteurs précités (1) : l'enfant, soumise à un régime comportant 200 grammes d'hydrates de carbone, présentait avec une glycémie de 2 grammes, le seuil très abaissé de 0 gr. 40. Lors de la suppression des hydrocarbonés dans la ration, le seuil vint s'accoler à la glycémie, puis lors de la restitution de 30 grammes d'hydrocarbonés, demeura étroitement accolé à cette dernière, bien que la glycémie (2 gr. 87) ait largement dépassé le taux observé au régime mixte initial.

L'action médiate de la restriction des hydrates de carbone sur les rapports du seuil et de la glycémie, — pas plus que l'action immédiate exercée par cette restriction, — ne dépend donc pas exclusivement du taux absolu de glycémie. En d'autres termes, la restriction des hydrocarbonés exerce sur les rapports du seuil et de la glycémie (2) une action propre, aussi bien médiate qu'immédiate, indépendante dans son essence des modifications en valeur absolue du taux de la glycémie à jeun que cette restriction est susceptible de déterminer.

Nous nous proposons d'élucider par la suite le mécanisme de l'action exercée sur les rapports du seuil et de la glycémie par les variations de la teneur en hydrates de carbone dans la ration.

Il nous reste à préciser la modalité des modifications que présentent les rapports du seuil et de la glycémie sous l'influence des variations de la teneur en hydrocarbonés de la ration.

A cet égard les faits résumés dans les graphiques VIII, IX et X sont des plus démonstratifs.

1. *Bulletin de la Soc. franç. d'Urologie*, juin 1921.

2. Il s'agit du taux de la glycémie déterminée le matin à jeun.

Ils mettent en évidence que *la restriction des hydrocarbonés a pour effet d'élever le point où le seuil se décolle de la glycémie, et de fermer le bâillement que présentent les courbes de variations du seuil et de la glycémie au-dessus de leur point de divergence.*

Inversement, les régimes riches en hydrates de carbone ont pour effet d'abaisser le point de décollement du seuil d'avec la glycémie, et d'accentuer le bâillement des courbes du seuil et de la glycémie : on peut même dire que chez un même sujet, soumis depuis un laps de temps prolongé à un régime mixte (1), le bâillement des deux courbes est, pour des zones de glycémie identiques, d'autant plus accentué que la teneur de la ration en hydrocarbonés est elle-même plus forte.

En résumé, tous les faits que nous venons d'évoquer mettent en évidence une action spéciale de la teneur de la ration en hydrates de carbone sur le seuil.

Cette action, dont nous préciserons le mécanisme par la suite a pour effet de modifier comme il suit les rapports du seuil et de la glycémie :

S'il est vrai que d'une manière générale, le seuil tend à s'écarter d'autant plus de la glycémie que celle-ci s'élève, on voit à la lumière des constatations qui précèdent que le régime riche en hydrocarbonés tend à augmenter le bâillement des courbes du seuil et de la glycémie, et à abaisser le niveau du point où la courbe du seuil se décolle nettement de celle de la glycémie, tandis que le régime anhydrocarboné ferme le bâillement des deux courbes et élève le point où elles commencent à diverger.

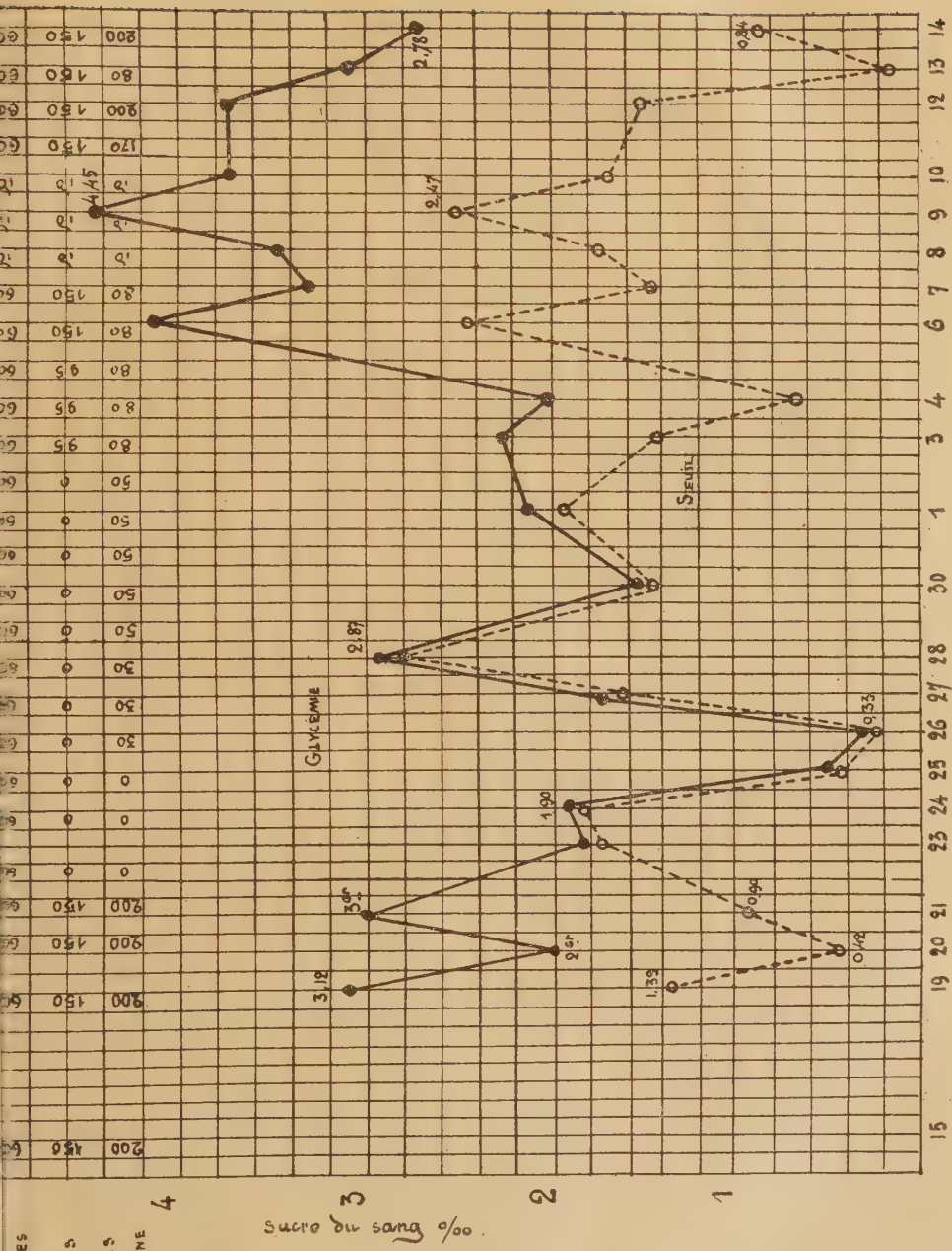
Ce fait est qualitativement le même chez tous les diabétiques.

Il n'est susceptible de présenter que des différences d'ordre quantitatif sur la signification desquelles nous reviendrons par la suite.

Les mêmes faits montrent encore que l'action exercée par un régime de restriction en hydrates de carbone sur le seuil est susceptible de persister dans une certaine mesure après restitution de ces substances dans la ration. C'est là encore un fait très général, susceptible également de variations d'ordre quantitatif, et sur lequel nous aurons à revenir en étudiant le mécanisme du phénomène connu en clinique sous le nom d'*augmentation de la tolérance aux hydrocarbonés.*

1. Ceci afin d'éliminer l'action médiate d'une cure de restriction d'hydrocarbonés.

PROTEIQUES
GRAISSES
HYDRATES
DE CARBONE



Graphique VII. — Variations du sucre et de la glycémie chez l'enfant Ni... (diabète maigre). Observation publiée dans même mémoire.

B. — Action de la médication insulinique sur les rapports du seuil et de la glycémie.

Les faits observés à cet égard par H. Chabanier, M. Lebert, C. Lobo-Onell (1) mettent en évidence que l'action de la médication insulinique est en tous points comparable à celle de la restriction des hydrocarbonés.

Sous l'influence de la médication insulinique, tout comme sous l'influence de la restriction des hydrates de carbone, le seuil tend, en effet, à se rapprocher de la glycémie (voir graphiques XII et XIV), le bâillement des courbes du seuil et de la glycémie tendant à s'atténuer ou même disparaissant, tandis que le point de décollement des deux courbes s'élève (voir graphique XIII). Tout comme dans le cas de la restriction des hydrates de carbone encore, les modifications imprimées par la cure insulinique, aux rapports du seuil et de la glycémie, sont susceptibles de persister dans une mesure variable (quelquefois en totalité, du moins pendant un certain temps), après cessation de l'insuline (voir graphique XIII).

Les deux observations de ces auteurs que nous rapportons à titre d'exemple sont démonstratives à cet égard.

La première (graphique XII) a trait à une diabétique grave. Nous voyons dans cette observation le seuil, qui à un régime de 130 grammes d'hydrates de carbone était éloigné de 1 gr. 40 de la glycémie, venir se coller étroitement à une glycémie de même ordre, dès l'institution de la cure d'insuline, *malgré l'institution d'un régime plus riche en hydrocarbonés* (160 grammes) et dès lors demeurer étroitement accolé à la glycémie, qui, au trente et unième jour de la cure tombait à 1 gr. 31.

La seconde observation (graphique XIV) concerne également un cas de diabète grave.

Sans que la teneur de la ration en hydrates de carbone (150 gr.) ait été modifiée, nous voyons dès l'institution de la cure d'insuline, le seuil qui était distant de 0 gr. 79 de la glycémie, venir s'accoler à celle-ci, puis lui demeurer accolé après suppression de la cure d'insuline, et bien que la glycémie ait alors repris une valeur d'un

ordre de grandeur très comparable à celle qu'elle présentait avant l'institution du traitement.

Ces observations nous paraissent assez nettes pour que nous puissions nous dispenser d'en rapporter un plus grand nombre.

Elles montrent que, de même que dans le cas des régimes, l'action de l'insuline sur le seuil ne peut être attribuée d'une façon exclusive à l'abaissement en valeur absolue du taux de la glycémie sous l'influence de cette médication.

Si l'insuline provoque, en effet, le plus souvent une chute de la glycémie, les deux observations qui précèdent montrent bien que dans certains cas la chute de glycémie peut être nulle ou peu marquée du moins au début du traitement par l'insuline; or *malgré l'absence de chute de la glycémie, le seuil est venu se coller à la glycémie.*

Il y a donc bien une action spéciale de la médication insulinique sur le seuil, indépendante de la chute en valeur absolue de la glycémie que celle-ci est susceptible de provoquer (1).

Cette action de la médication insulinique est également indépendante de celle du régime : dans les deux observations rapportées, le régime ou bien n'a pas été modifié pendant la cure d'insuline (graphique XIV) ou bien même a été progressivement augmenté (graphique XII).

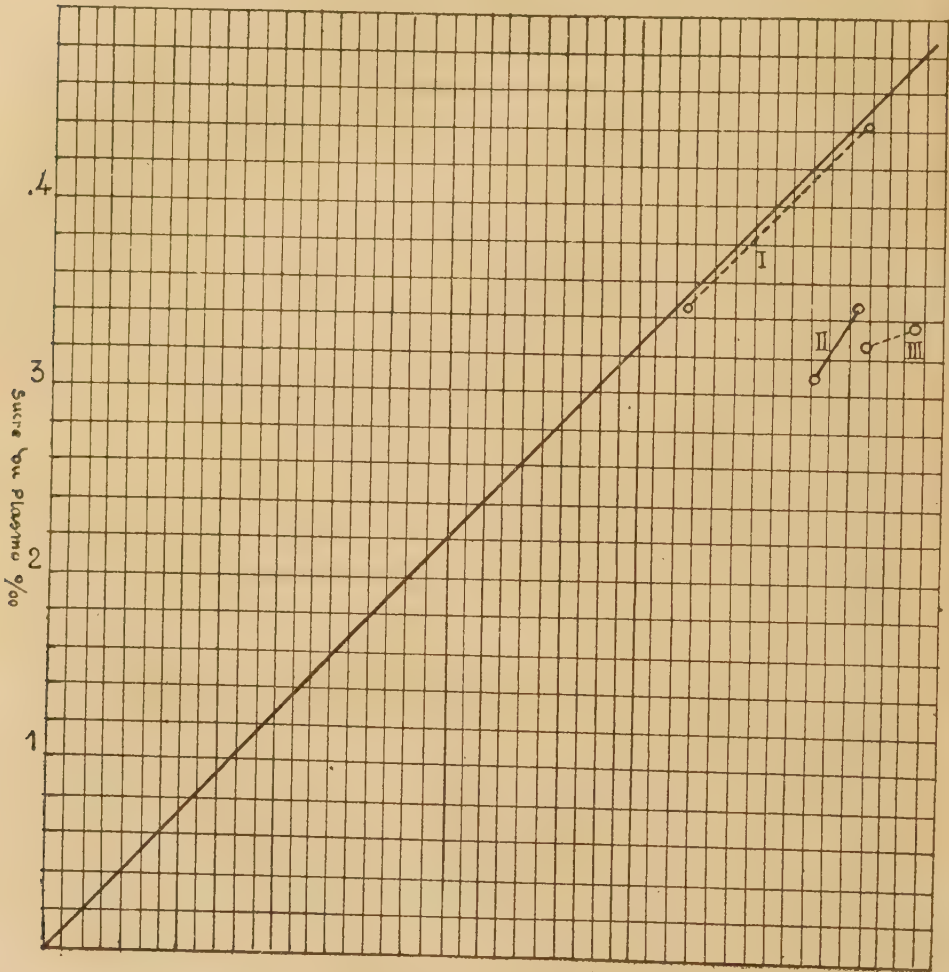
Enfin, si l'action exercée par la médication insulinique sur les rapports du seuil et de la glycémie est susceptible de se maintenir après

1. Il ne nous paraît pas opportun de multiplier davantage les observations de cas de ce genre. Dans des publications ultérieures nous nous proposons d'insister sur le cas de deux malades chez lesquels le même fait était des plus nets.

Chez l'un des malades : une jeune fille de 23 ans qui présentait un diabète des plus graves, nous avons vu, à teneur égale du régime en hydrates de carbone, le seuil venir s'accoler à la glycémie sous l'influence de l'insuline, alors que le taux du sucre du sang se maintenait aux environs de 4 grammes, comme avant l'institution du traitement par l'insuline.

L'autre malade est un enfant de 15 ans, que nous traitons par l'insuline depuis bientôt deux ans. Avant que ce traitement fût institué, on observait avec une glycémie de 3 grammes environ, une glycosurie de 110 grammes. Au cours du traitement par l'insuline, nous avons vu la glycémie présenter des oscillations diverses. Le point qui nous paraît intéressant à souligner est qu'à plusieurs reprises la glycémie a dépassé largement 3 grammes s'élevant même une fois au-dessus de 5 grammes, avec une glycosurie pratiquement nulle. Dans ces deux observations encore le rapprochement du seuil et de la glycémie n'a donc pas été fonction de l'abaissement en valeur absolue du taux du glucose sanguin.

arrêt de cette médication (comme c'est le cas dans l'observation du graphique XIV, qui offre un bel exemple d'augmentation de tolé-



Graphique VIII. — Positions comparées du seuil et de la glycémie chez M^{me} Teis... (Voir graphique n° IV), pour des glycémies de même ordre observées au cours des régimes suivants :

	Protéiques	Graisses	Hydrates de carbone
Courbe I	200	0	0
Courbe II	200	300	0
Courbe III	200	300	270

rance, en tous points comparable à celle que l'on peut observer après restriction des hydrates de carbone), nous voyons encore que cette

action ne peut être imputée à la persistance d'une chute en valeur absolue de la glycémie, puisque le rapprochement du seuil et de la glycémie peut persister (voir graphique XIV) malgré une ascension de la glycémie au voisinage des taux qu'elle occupait avant l'institution du traitement insulinique.

L'action soit immédiate, soit médiata, de la médication insulinique sur le seuil est donc, comme celle de la restriction des hydrates de carbone, indépendante de l'abaissement en valeur absolue de la glycémie qu'elle est susceptible de provoquer.

L'analogie d'action des deux facteurs, qui par ailleurs sont indépendants entre eux, va plus loin encore, le mécanisme de leur action étant, comme nous allons maintenant le voir, *identique*.

C. — Du mécanisme de l'action exercée par la restriction des hydrates de carbone et par la médication insulinique sur les rapports du seuil et de la glycémie.

Nous avons vu en étudiant l'action de la restriction des hydrates de carbone sur le seuil, qu'elle ne peut être attribuée exclusivement à la chute en valeur absolue de la glycémie que cette restriction est susceptible de provoquer et, qu'il s'agit à n'en pas douter d'une action spéciale dont le mécanisme reste à préciser.

On pouvait se demander tout d'abord si les aliments, renfermant des hydrates de carbone, ne seraient pas par eux-mêmes des *dépresseurs directs du seuil*, au même titre que la phloridzine.

Une constatation déjà ancienne paraissait être en faveur de cette hypothèse. Les cliniciens ont observé qu'à égalité de teneur en hydrates de carbone, les divers aliments qui renferment ces substances ont une action inégale sur la glycosurie. Cette constatation peut être tenue pour exacte, à cela près qu'on a jusqu'à ce jour négligé de faire entrer en ligne de compte la quantité d'hydrates de carbone qui peut provenir des substances protéiques qui entrent dans la composition des aliments.

Il se peut que cette différence d'action des divers aliments renfermant des hydrocarbonés tienne effectivement à ce qu'ils exercent

sur le seuil un pouvoir dépresseur direct qui est inégal d'un aliment à l'autre.

Mais à vrai dire cette seule interprétation nous paraît insuffisante et le facteur essentiel de la position du seuil doit, nous semble-t-il, être cherchée ailleurs. Nous dirons même que la conception que nous allons présenter permet d'expliquer très simplement l'action inégale des divers hydrocarbonés sur la glycosurie sans avoir à invoquer un pouvoir dépresseur propre de ces aliments.

Ce sont toutes choses que nous allons nous efforcer de préciser.

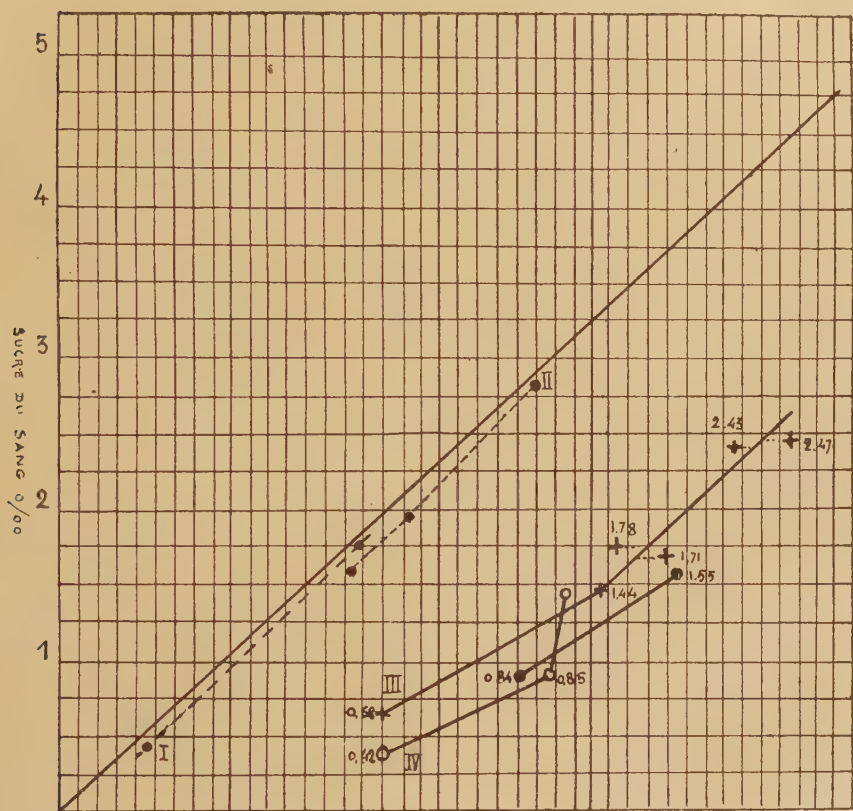
Pour essayer de mettre quelque jour dans cette question, nous avons entrepris d'observer deux diabétiques, chacun pendant deux mois environ. La glycémie était repérée chaque jour à quatre reprises, à des heures identiques : 7 h. 1/2, 11 heures, 14 heures et 18 heures, et, lors de chaque prise de sang, on repérait la glycosurie concomitante, les repas dont la teneur en hydrates de carbone était rigoureusement déterminée étaient pris respectivement après la première, la deuxième et la quatrième détermination de sucre sanguin (1). Le graphique XV reproduit une partie de l'observation de l'une de nos malades.

Or, un fait se dégage de cette observation : chaque fois que le régime a été tel que les variations nycthémeriques de la glycémie fussent atténuées, le seuil tendait à se coller à la glycémie repérée le matin à jeun. Inversement, lorsque le régime était tel que les variations nycthémeriques de la glycémie présentassent une certaine ampleur, le seuil, après un laps de temps d'ailleurs variable, commençait à se décoller de la glycémie, pour s'en éloigner quelquefois dans une forte proportion. Le fait est particulièrement net si l'on compare, à glycémie égale le matin à jeun, la position du seuil, respectivement après une journée où les variations nycthémeriques ont été accentuées, et après une journée où elles ont été à peine sensibles.

Les graphiques XVI et XVII, concernant cette même malade, sont des plus démonstratifs à cet égard.

1. Dans ces observations en même temps que nous cherchions la quantité de sucre éliminée, nous déterminions également la quantité de corps cétoniques et de cétoènes. Nous reviendrons dans un travail ultérieur, sur les constatations qui se dégagent de cette étude, et qui ont trait aux rapports de la glycémie et de la production des corps cétoniques.

Dans le graphique XVI, nous voyons deux glycémies repérées le matin à jeun sensiblement identiques : 2 gr. 40 le 13 novembre et 2 gr. 41 le 18 novembre, avec des seuils cependant très différents : 2 gr. 24 le 15 et 1 gr. 90 le 18.



Graphique IX. — Variations du seuil du glucose en fonction de la glycémie chez une diabétique maigre (Enfant Ni... Voir graphique VII). Les courbes I et II reproduisent les variations du seuil à des régimes contenant respectivement 0, et 30-50 gr. d'hydrates de carbone.

Les courbes III, IV, V, aux régimes respectifs de 80 (III) et 200 gr. de ces mêmes substances (IV et V).

Or, dans la journée du 14, durant laquelle la malade n'avait pas absorbé d'hydrates de carbone, les oscillations de la glycémie avaient été à peine marquées (0 gr. 28 d'écart entre la plus forte et la plus faible glycémie).

Au contraire, dans la journée du 17, durant laquelle la malade avait absorbé 134 grammes d'hydrates de carbone, les oscillations de la glycémie avaient été très accentuées (2 gr. 45 d'écart entre la plus forte et la plus faible glycémie).

Dans le graphique XVII, nous voyons également deux glycémies à jeun sensiblement identiques : 2 gr. 95 le 16 décembre, et 2 gr. 85 le 11 novembre, avec des seuils également très différents : 2 gr. 92 le 16 décembre, et 2 gr. 59 le 11 novembre.

Là encore l'écart du seuil et de la glycémie a été plus accentué après la journée où les oscillations de la glycémie ont été le plus marquées, comme on en jugera par un simple regard jeté sur le graphique.

Ces constatations ont amené **H. Chabanier, M. Lebert, et C. Lobo-Onell**, à conclure que *les régimes n'agissent sur la position du seuil vis-à-vis de la glycémie que par l'intermédiaire des variations nycthémériques de la glycémie qu'elles provoquent* (et non par la valeur absolue de la glycémie le matin à jeun, qu'ils sont susceptibles de déterminer).

Le phénomène est qualitativement le même chez tous les sujets, et n'est susceptible que de variations quantitatives sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement.

En d'autres termes, *la position du seuil chez un sujet donné est commandée par l'ampleur des variations de la glycémie dans les jours qui précèdent*

Ce qui nous paraît justifier cette conception, c'est que si, *sans restreindre la teneur du régime en hydrates de carbone*, on parvient à niveler les variations nycthémériques de la glycémie, on observe exactement le même phénomène que celui que nous venons de constater lors de la restriction des hydrates de carbone.

Or c'est précisément ce que l'on observe avec l'*Insuline*.

H. Chabanier, C. Lobo-Onell et M. Lebert ont observé régulièrement ce fait. A titre d'exemple nous évoquerons une de leurs observations rapportée en mai 1923 (1). Il s'agit d'un grand diabétique, qui à un régime de 260 grammes d'hydrates de carbone pré-

1. H. CHABANIER, C. LOBO-ONELL et M. LEBERT. Etude expérimentale et clinique d'un extrait alcoolique de pancréas en vue de son application au traitement du diabète humain. *Bulletin Médical*, 16 mai 1923.

sentait une glycosurie de 270 grammes environ par vingt-quatre heures avec une glycémie moyenne de 3 gr. 50 le matin à jeun.

La glycémie, examinée à plusieurs reprises pendant la journée, présentait les variations très accentuées indiquées par le graphique XVIII (courbe I) : de 2 gr. 81, le matin à jeun, la glycémie s'éleva à 4 gr. 01 après le repas de midi comprenant 130 grammes d'hydrates de carbone, redescendit à 3 gr. 20 avant le repas du soir pour rebondir à 4 gr. 80 après celui-ci, composé comme celui de midi de 130 grammes d'hydrates de carbone. Le lendemain matin la glycémie était de 2 gr. 07 et le seuil, situé à 1 gr. 57, était donc distant de 1 gr. 30 de la glycémie. *Sans rien changer au régime*, le malade fut alors soumis à un traitement par l'insuline et l'on observa chez lui le nivellement de la glycémie auquel nous avons fait plus haut allusion, et dont les courbes II et III du même graphique donnent une idée suffisante.

Le deuxième jour d'insuline (courbe II), la glycémie, qui était de 2 gr. 70 à jeun, monta à 3 gr. 10 après le déjeuner de 130 grammes d'hydrates de carbone, redescendit à 2 gr. 50 avant le repas du soir, et après celui-ci remonta à 3 gr. 50 pour se trouver à 2 gr. 98 le lendemain matin à jeun.

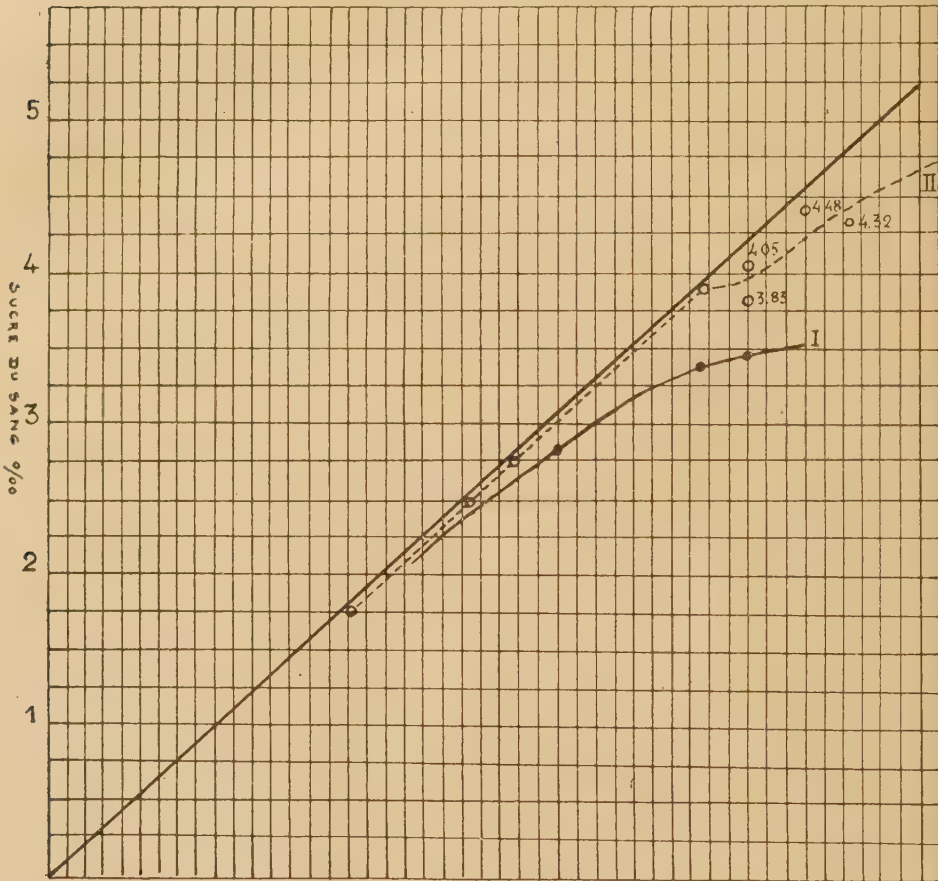
Le seuil correspondant à cette glycémie était de 2 gr. 38 : l'écart entre le seuil et la glycémie était donc tombé à 0 gr. 60. A égalité de glycémie le matin à jeun le seuil s'était donc rapproché de la glycémie.

L'écart le plus faible entre la glycémie et le seuil a donc été observé le jour où, toutes choses étant égales du côté du régime, les variations de la glycémie durant le nycthémère précédent ont été les plus réduites.

La même remarque s'applique à la courbe III, qui représente les variations de la glycémie le sixième jour du traitement par l'insuline : on peut voir, que ces variations ont été des plus faibles. Le repas du soir a été même suivi d'une chute de glycémie : or, le lendemain matin, avec une glycémie de 2 gr. 80, l'écart entre le seuil et la glycémie était seulement de 0 gr. 20.

De même que dans le cas des régimes, la position du seuil vis-à-vis de la glycémie est donc, au cours du traitement par l'insuline, fonction de l'intensité des variations de la glycémie au cours des jours précédents.

Il n'est donc pas nécessaire d'invoquer un pouvoir dépresseur direct des hydrocarbonés pour expliquer l'action de la restriction des hydrates de carbone sur la position du seuil. Et la vieille constata-



Graphique X. — Variations du seuil du glucose en fonction de la glycémie chez une diabétique de type gras (M^{me} Hygon..., voir graphique V). La courbe I reproduit les variations du seuil, à un régime contenant 500 grammes d'hydrocarbonés, la malade n'ayant jamais été soumise à un régime de restriction. La courbe II reproduit les variations du seuil à un régime contenant 0, puis 20, puis 40 grammes, etc..., jusqu'à 530 grammes d'hydrocarbonés.

tion des cliniciens nous paraît pouvoir s'expliquer à la lumière des constatations qui précèdent.

Il se trouve en effet que les aliments réputés comme ayant une

action plus marquée sur l'intensité de la glycosurie sont précisément ceux qui, à égalité de teneur en hydrocarbonés, provoquent la poussée la plus vive d'hyperglycémie, parce que les hydrocarbonés qu'ils renferment sont plus rapidement absorbables.

Chez un de nos sujets qui présentait le matin à jeun une glycémie de 2 gr. 60, nous avons vu celle-ci s'élever une heure et demie après l'ingestion de 100 grammes de glucose, à 4 gr. 70; une heure et demie après l'ingestion de 150 grammes de saccharose nous avons trouvé le chiffre de 5 gr. 30. Or, une heure et demie après l'ingestion d'un repas de 140 grammes d'hydrates de carbone absorbés sous forme de farineux (pommes de terre, lentilles), donc moins rapidement absorbables que le glucose ou la saccharose, nous avons trouvé les valeurs respectives de 3 gr. 40 et 3 gr. 85.

A égalité de teneur en hydrates de carbone, le pouvoir dépresseur des aliments est donc d'autant plus marqué que les hydrocarbonés qu'ils renferment sont plus rapidement absorbables, et que par suite les poussées de glycémie qu'ils provoquent sont plus brutales et plus marquées.

Les hydrocarbonés n'agissent donc pas différemment sur la glycosurie parce qu'ils exercent un pouvoir dépresseur direct différent, mais simplement parce qu'ils sont assimilés avec une vitesse inégale.

En résumé, tous les faits que nous observons nous amènent à penser que la restriction des hydrates de carbone et la médication insulini- que agissent d'une manière identique et spéciale sur le seuil. Cette action n'a pas pour mécanisme le simple abaissement de la glycémie en valeur absolue, mais le nivellement des variations nycthémériques de la glycémie. En d'autres termes, toutes choses étant égales d'ailleurs, la position du seuil vis-à-vis de la glycémie est commandée par les variations de la glycémie dans les jours qui précèdent. En d'autres termes encore, si qualitativement le seuil présente toujours une physiologie identique, c'est-à-dire s'élève avec la glycémie mais moins vite qu'elle (si bien qu'à partir d'un certain niveau les courbes de la glycémie et du seuil présentent un bâillement), cependant le phénomène est susceptible de varier quantitativement suivant l'importance des variations nycthémériques de la glycémie.

D'une manière générale, le point de décollement de la courbe du

seuil d'avec celle de la glycémie tend à s'abaisser d'autant plus, et l'angle du bâillement des deux courbes tend à s'ouvrir d'autant plus,



Graphique XI. — Demi-schématique montrant l'élévation du point de décollement des courbes du seuil et de la glycémie au cours du phénomène dit : *augmentation de la tolérance*, sous l'influence des régimes de restriction en hydrates de carbone chez un diabétique de type gras.

que les variations nycthémériques de la glycémie sont plus brutales et plus accentuées.

Il n'est pas question dans tout ceci des différences qu'à égalité en ce qui concerne les variations nycthémériques de la glycémie on peut

observer dans les rapports du seuil et de cette dernière. Nous verrons dans le prochain chapitre qu'il peut exister, en effet, toutes choses étant égales, en ce qui concerne la glycémie, un compartiment très différent du seuil chez les divers sujets, et que ces différences dans la manière de se comporter du seuil, sont en rapport avec des conditions différentes d'ordre pathologique.

Nous avons déjà dit que nous reviendrons sur cet aspect de la question au chapitre prochain.

Pour donner une image de la conception que nous avons des variations du seuil en fonction des oscillations nycthémeriques de la glycémie, nous dirons que tout se passe, comme si le seuil était relié à la glycémie par un élastique. Si les variations de la glycémie sont accentuées au cours du nycthémère, l'élastique tirailé lors des exacerbations de la glycémie (et cela d'autant plus que ces exacerbations sont plus brutales et plus accentuées) perd peu à peu son élasticité, s'allonge, si bien que peu à peu, à glycémie égale, la glycosurie tend à progresser.

Si, au contraire, les variations de la glycémie sont minimes, ce que l'on peut obtenir par la restriction des hydrocarbonés, ou, sans restriction, par la médication insulinique, l'élastique est susceptible de reprendre son élasticité première: le seuil peu à peu tend à s'accoler à la glycémie, si bien qu'à glycémie égale la glycosurie progressivement diminue.

Enfin ce résultat, obtenu par une véritable cure de repos du seuil, est susceptible de se maintenir après suppression de la médication qui l'a déterminé.

Nous verrons par la suite que c'est dans la récupération de son élasticité primitive que réside principalement, pour nous, le mécanisme de l'augmentation de la tolérance aux hydrocarbonés.

D. — Autres facteurs susceptibles d'agir sur les rapports du seuil et de la glycémie.

Nous serons bref pour ce qui est des facteurs autres que la teneur du régime en hydrates de carbone et la médication insulinique, n'ayant par nous-même que peu de renseignements précis à leur sujet.

Parmi ces facteurs, nous citerons tout d'abord la *teneur du régime en protéiques* et la *teneur du régime en graisses*.

L'une et l'autre paraissent susceptibles d'agir sur le seuil par le même mécanisme que les facteurs précédemment étudiés.

Pour ce qui est des *protéiques*, on sait en effet que, ingérés ils sont susceptibles d'agir sur la glycémie par l'intermédiaire du glucose qu'ils abandonnent dans leur digestion. Leur action est donc analogue, sinon quantitativement du moins qualitativement à celle des hydrocarbonés.

Pour ce qui est des *graisses*, la question est encore discutée.

Beaucoup d'auteurs considèrent en effet que les graisses sont sans action sur la glycémie. Or, si la chose est exacte pour des teneurs modérées de graisses (100 grammes environ) il paraît en être autrement quand les graisses sont données en grande quantité.

Le graphique XIX reproduit une observation de **Allen** (1) qui met hors de doute cette action hyperglycémiant des graisses.

Le sujet étant soumis à un régime constant de 70 grammes de protéiques, sans hydrocarbonés, la glycémie qui se maintenait aux environs de 2 grammes avec 150 à 200 grammes de graisses, s'est élevée jusqu'à 3 grammes lorsque la teneur des graisses a été portée à 300 grammes. Le même fait ressort de l'observation de **H. Chabanier**, **M. Lebert** et **C. Lobo-Onell**, reproduite dans le graphique IV du présent travail. Toutes choses étant égales du côté des protéiques ingérés, et les hydrates de carbone étant supprimés pratiquement en totalité, la glycémie qui se maintenait aux environs de 3 gr. 50 est montée progressivement, après addition de 300 grammes de graisses à la ration, jusqu'à 5 grammes et plus (5 gr. 90).

Or les teneurs élevées de la ration en graisses paraissent exercer une action déprimante sur le seuil : c'est ce qui ressort de la partie initiale de l'observation d'**Allen**, où l'on voit la glycosurie qui était sensiblement nulle avec une glycémie de 2 grammes environ, et pour une teneur de la ration en graisses inférieure à 150 grammes, s'élever rapidement à 20 grammes dès que la teneur en graisses a été poussée à 300 grammes.

1. Voir L. AMBARD et H. CHABANIER. Les glycémies. Rapport au Congrès des Médecins de langue française, 1921.

Le même fait s'observe également dans le cas rapporté par **H. Chabanier**, **M. Lebert** et **C. Lobo-Onell**, où nous voyons (graphique IV) le seuil qui, lors de la suppression totale des graisses et des hydrates de carbone, avait pu rester accolé à la glycémie alors même qu'elle s'élevait à 4 gr. 48, s'écarter de plus de 1 gramme de cette dernière (qui présentait une valeur cependant légèrement inférieure), dès que 300 grammes de graisses ont été introduites dans la ration.

Il y a donc une action certaine des fortes rations en graisses, sur le seuil, et le mécanisme de l'action de ces substances nous paraît être comparable à celui des hydrocarbonés.

Si l'action des graisses, comme celle des protéiques, est beaucoup moins marquée que celle des hydrocarbonés, cela tient, nous semble-t-il, à ce que les variations de la glycémie que ces substances provoquent sont beaucoup moins marquées et beaucoup moins brutales que celles que déterminent les hydrates de carbone.

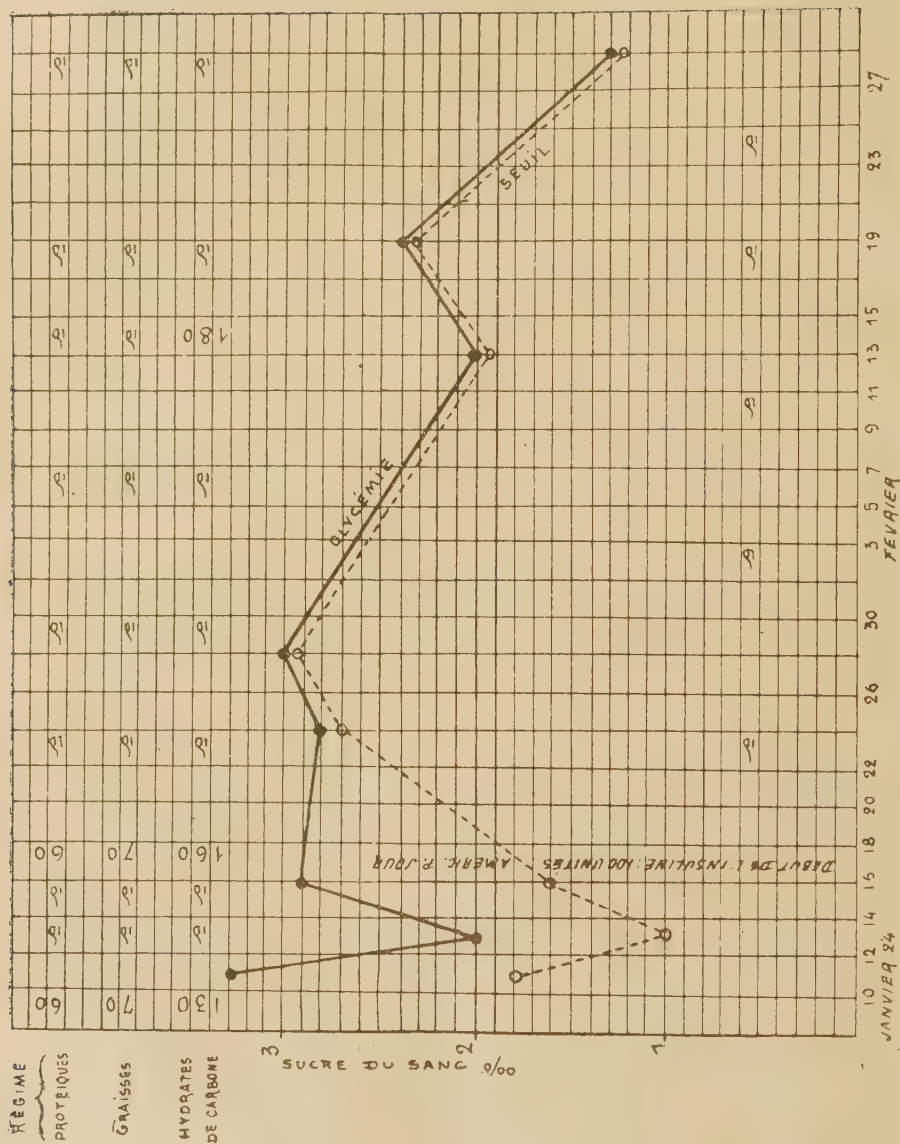
Mais en somme, il ne nous paraît pas nécessaire, là encore, d'invoquer une action dépressive directe des graisses et des protéiques sur le seuil, au moins d'après les documents qui existent actuellement et qui n'ont pas été spécialement recueillis dans le but d'élucider cette question.

Les documents sont encore moins explicites concernant divers autres facteurs qui paraissent agir sur le seuil, parmi lesquels nous citerons surtout l'antipyrine, la santoline, le bioxyde de manganèse, et le traitement par les alcalins, celui de Vichy par exemple.

D'après les quelques faits que nous avons recueillis, il ne nous a pas paru que ces divers facteurs agissent sur le trouble de l'utilisation des hydrates de carbone qui constitue l'essence de la maladie « diabète », mais plutôt sur le seuil, dont elles facilitent, nous a-t-il semblé, le rapprochement vers la glycémie.

Cette action est d'ailleurs généralement peu marquée, et d'autant plus difficile à mettre en lumière dans les documents publiés par les divers auteurs, que, toujours, un régime de restriction en hydrocarbonés a été institué en même temps que la médication dont on recherchait le mode d'action.

Quoi qu'il en soit tous les faits que nous avons rapportés mon-



Graphique XII. — Rapports du seuil et de la glycémie chez M^{me} Dr., diabète grave
 avec dénutrition au cours du traitement par l'insuline.

trent qu'il existe deux procédés qui permettent d'agir sur les rapports du seuil et de la glycémie.

Nous reviendrons sur l'avantage réciproque de l'un et de l'autre en étudiant dans un chapitre ultérieur les conséquences thérapeutiques qui découlent des notions que nous allons envisager en étudiant la *pathologie du seuil de sécrétion du glucose par le rein*.

CHAPITRE III

PATHOLOGIE DU SEUIL DE SÉCRÉTION DU GLUCOSE PAR LE REIN

Nous venons de voir que les rapports du seuil et de la glycémie peuvent être modifiés par certains facteurs, parmi lesquels nous avons étudié principalement la teneur du régime en hydrates de carbone et la médication insulinique.

Et nous avons conclu que d'une manière générale, chez tous les sujets, la position du seuil vis-à-vis de la glycémie est en définitive, commandée par l'intensité des variations de la glycémie du nycthémère qui s'établissent sous l'influence de ces facteurs.

Or, il y a plus : Un autre facteur intervient encore, toutes étant égales par ailleurs, pour commander la position du seuil.

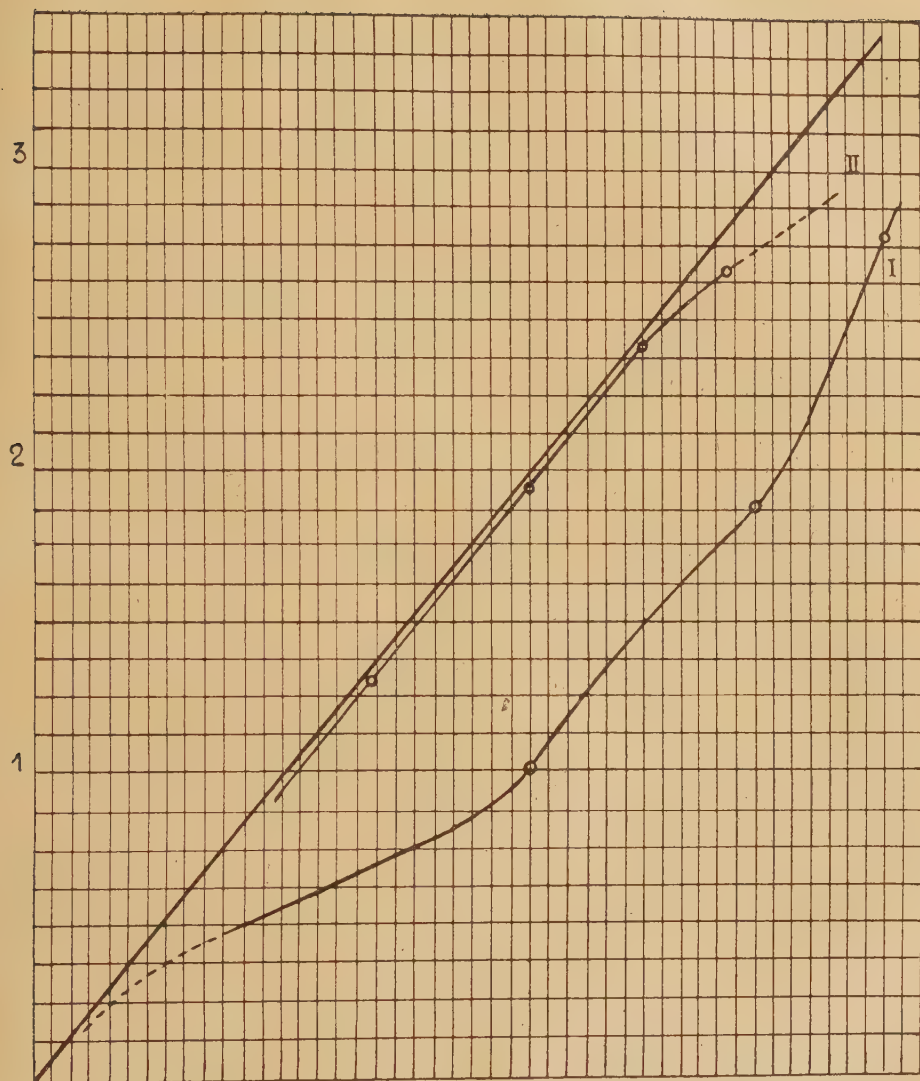
Le fait suivant que nous avons eu l'occasion de rencontrer à de multiples reprises le suggère clairement.

Supposons que nous soumettions trois diabétiques à des régimes absolument identiques, et tels que les variations de la glycémie dans le nycthémère soient d'un ordre de grandeur très comparable chez les trois sujets, et lorsque leurs échanges hydrocarbonés sont bien équilibrés, c'est-à-dire lorsque leurs éliminations glycosiques sont devenues constantes pour chacun d'eux, repérons leur glycémie, le matin à jeun et la glycosurie correspondante.

On pourra dans ces conditions, et nous le répétons, nous avons observé ce fait à maintes reprises, trouver chez les trois sujets une glycémie identique avec une glycosurie cependant très différente.

Pour fixer les idées, on pourra trouver par exemple, chez les trois sujets la même glycémie de 3 grammes, avec les débits glycosiques respectifs de 4 gr., 25, et 400 grammes.

Les trois sujets étant observés dans des conditions identiques de



Graphique XIII. — Rapports du seuil et de la glycémie chez Mad. Dr... (voir graph. XII), avant insuline (courbe I) et sous l'influence de l'insuline (courbe II). Demi-schématique: on a prolongé idéalement en pointillé les deux courbes dans le sens indiqué par les parties de trait plein. On notera l'élévation du point de décollement du seuil sous l'influence de l'insuline. Il est impossible, dans cette observation, d'invoquer l'action du régime, celui-ci ayant été progressivement augmenté durant la cure d'insuline,

métabolisme, on ne peut, nous semble-t-il, expliquer ces faits, qu'en faisant intervenir un comportement différent de leur rein.

A la lumière des notions acquises précédemment, nous pouvons dire que, toutes choses étant égales en ce qui concerne les facteurs susceptibles d'agir sur la position du seuil vis-à-vis de la glycémie, cette position est susceptible de varier d'un sujet à l'autre.

En d'autres termes, et pour reprendre l'image dont nous nous sommes servi, tout se passe donc comme si, étant soumis aux tiraillements d'une intensité comparable de poussées glycémiques au cours du nyctémère, le seuil était plus ou moins sensible à ces tiraillements suivant les sujets.

A côté des facteurs que nous avons étudiés précédemment nous sommes donc amené à envisager un nouveau facteur de la position du seuil, ou *facteur individuel*, qui consiste en définitive dans la plus ou moins grande sensibilité du seuil à l'égard de ces facteurs.

Ce facteur personnel, **H. Chabanier**, **C. Lobo-Onell** et **M. Lebert** ont proposé de le désigner sous le nom *d'élément diabète rénal*. Plus il est accentué, plus ils disent que l'élément diabète rénal est marqué : dans l'exemple que nous avons choisi, nous dirons ainsi que l'élément diabète rénal est plus marqué chez le second sujet que chez le premier et plus marqué encore chez le troisième.

Si nous avons adopté cette expression, c'est qu'elle a l'intérêt d'homologuer les faits que nous venons d'évoquer, avec ceux que l'on observe dans le syndrome appelé *diabète rénal pur*, sur la nature desquels l'accord, nous semble-t-il, peut être aisément réalisé.

Du syndrome diabète rénal pur.

Et rappelons tout d'abord les traits essentiels de ce syndrome. On sait que **Lépine**, **Klemperer** et **Roger**, ont mis en évidence l'existence chez certains sujets, d'une glycosurie qui peut être assez accentuée, sans que cependant la glycémie soit d'un ordre de grandeur supérieur à celui que l'on observe dans des conditions analogues chez les sujets strictement normaux.

Par exemple, chez un malade de **M. Lereboullet**, soumis à un régime comportant 160 grammes d'hydrates de carbone, nous avons

observé le matin à jeun, une glycosurie d'environ 30 grammes avec glycémie qui ne dépassait pas 1 gr. 10.

Tout le monde est d'accord pour admettre que ces sujets ne sont pas, au sens vrai du mot des diabétiques et que leur glycosurie est l'effet d'un comportement spécial de leur rein, d'où le nom de diabète rénal pur donné au syndrome.

La nature de ce comportement spécial du rein semblait évidente, à la lumière des notions classiques sur la physiologie du seuil de sécrétion du glucose.

Comme on admettait que le seuil du glucose est normalement fixe, et compris entre 1 gr. 8 et 2 grammes, on était amené naturellement à considérer comme pathologique tout seuil inférieur à ces taux, et l'on admettait que le diabète rénal est dû à un abaissement en valeur absolu du seuil de sécrétion du glucose.

Tout ce que nous avons vu en étudiant la physiologie du seuil nous amène à une conception différente du mécanisme du diabète rénal.

Les faits que nous avons observés, nous ont en effet amenés à cette conception que *le seuil est toujours inférieur à la glycémie, quelle que soit la valeur de cette dernière.*

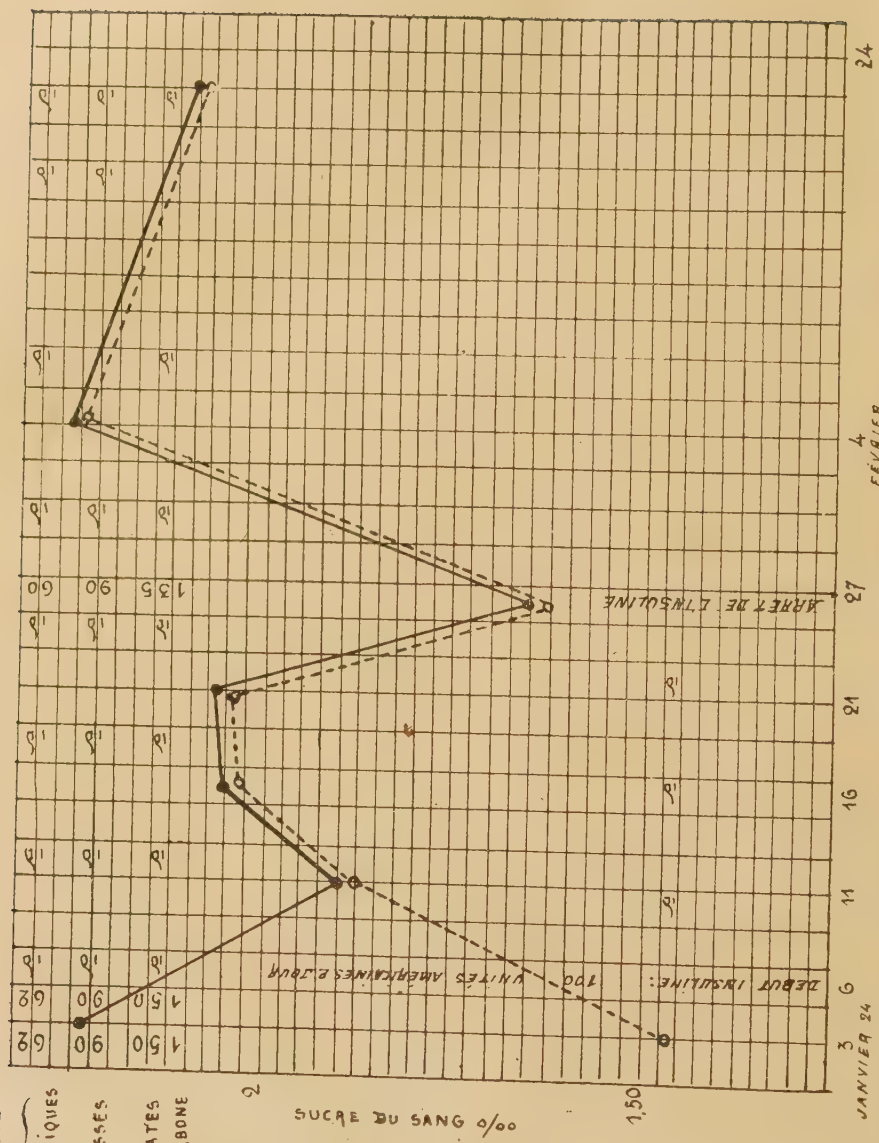
Il nous paraît donc impossible de prendre pour caractéristique du diabète rénal pur le fait que, même pour des glycémies d'un ordre de grandeur normal, le seuil est devenu inférieur à la glycémie.

Comme nous l'exposons avec M. **Lebert** en 1919 (1), la caractéristique du diabète rénal réside, non dans l'abaissement en valeur absolue du seuil du glucose, mais dans une anomalie de position du seuil, vis-à-vis de la glycémie dans la zone des glycémies inférieure à 1 gr. 8 à 2 grammes.

Tandis que, chez un sujet strictement normal, tandis que même chez certains diabétiques (qui, ainsi que nous allons le voir, correspondent à ce que l'on appelle en clinique des diabétiques de type gras), le seuil demeure étroitement accolé à la glycémie au-dessous de 1 gr. 8 à 2 grammes, au contraire, chez le sujet atteint de diabète rénal pur, *il y a précocité de décollement du seuil d'avec la glycémie*, et l'on observe ce bâillement exagéré du seuil et de la glycémie.

1. H. CHABANIER et M. **LEBERT**. Du seuil de sécrétion du glucose par le rein. Société française d'Urologie, juin-décembre 1919 et la *Presse Médicale*, 14 août 1920.

RÉGIME
 {
 PROTÉIQUES
 GRAISSES
 HYDRATES
 DE CARBONE



Grâphique XIV. - Variations dû seuil et de la glycémie chez un diabétique grave, M. Jas..., avant, pendant, et après le traitement par l'insuline.

Smie que nous allons signaler chez les diabétiques maigres, pour des glycémies plus élevées.

Les quelques exemples qui suivent illustrent les considérations que nous venons d'exposer. Chez un sujet normal soumis à des régimes d'une teneur différente en hydrocarbonés nous avons observé le matin à jeun les glycémies de 0 gr. 97 et 1 gr. 30.

Or les débits glycosiques correspondants ont été respectivement de 0 gr. 60 et 0 gr. 95 ce qui correspondait à des seuils de 0 gr. 96 et 1 gr. 27. Dans cette zone de glycémie le seuil a donc suivi étroitement les variations de la glycémie (graphique XXI).

Voici maintenant quelques cas de diabète rénal pur :

	Glycémie.	Débit glycosique.	Seuil.
1) Me... 14 ans (graphique XXII).	0,87 1,26	4 gr. 16 —	0,73 0,98
2) Lieut... 21 ans (graph. XXIII).	0,90 0,97	1 — 50 4 — 82	0,84 0,85
3) Forg... 20 ans (graph. XXIV).	0,92 1,06 1,40	2 — 6 11 — 9 30 — 4	0,86 0,94 1,10

Le diabétique rénal pur se distingue donc du sujet strictement normal par ce fait que son seuil, pour des glycémies de même ordre de grandeur, et cependant beaucoup plus basses que celles des diabétiques vrais, se trouve déjà incapable de suivre les oscillations que la glycémie présente dans le nyctémère, et se déprime peu à peu sous l'influence des oscillations de la glycémie, bien peu marquées cependant chez ces sujets dont le métabolisme du glucose est normal (glycémie alimentaire normale et glycémie critique inférieure ou égale à 1 ‰ environ) (1).

Telle nous paraît être la caractéristique du diabète rénal pur.

Pour justifier le terme *élément diabète rénal* dont nous avons écrit en parlant des diabétiques vrais, il nous reste donc à montrer l'ana-

1. Nous n'insisterons pas ici sur la question de la glycémie critique, que nous avons développée dans plusieurs publications antérieures, ainsi que les conditions de sa recherche (Voir notamment H. CHABANIER : la glycémie critique Société Biologique 25 octobre-8 novembre 1919. *Presse Médicale*, 24 avril 1920 et H. CHABANIER, C. LOBO-ONELL et M. LEBERT. *Bulletin Médical*, 7 juillet 1923).

logie des faits que l'on observe chez les diabétiques vrais avec ceux que nous venons de mettre en évidence chez les sujets non diabétiques atteints de diabète rénal pur.

Le diabète rénal des diabétiques vrais.

Pour que le seuil d'un diabétique vrai, (c'est-à-dire un sujet présentant, du fait d'un trouble du métabolisme des hydrocarbonés, une hyperglycémie), ait les mêmes propriétés que le seuil d'un sujet strictement normal, il faudrait que le seuil de ce diabétique demeurât accolé étroitement à la glycémie, alors même que celle-ci devient nettement supérieure à la normale : en pareil cas, tout comme chez le sujet normal, on serait évidemment en droit de dire qu'il n'y a pas d'élément rénal.

Or, ce cas existe.

Il est en effet des diabétiques au sens vrai du mot, qui même soumis à un régime mixte, ne présentent pas de glycosurie : ce sont ce que l'on peut appeler des hyperglycémiques purs.

A titre d'exemple nous évoquerons les trois cas suivants :

Le premier a trait à une malade de 45 ans, M^{me} Ru... qui à plusieurs reprises depuis une dizaine d'années avait présenté de très petites quantités de sucre. En 1921, elle avait même présenté des accidents de précoma typiques, avec forte acétonurie.

Examinée en 1923 à un régime mixte comportant environ 160 grammes d'hydrocarbonés, elle présentait le matin à jeun, une glycémie qui, repérée à plusieurs reprises, était comprise entre 2 gr. 50 et 3 grammes, avec une glycosurie pratiquement nulle. Il s'agissait bien cependant d'une diabétique : la glycémie critique qui était de 2 grammes environ indiquant un trouble déjà accentué du métabolisme des hydrocarbonés.

Le second cas concerne une malade de 55 ans, M^{me} de C... chez laquelle une très légère glycosurie de quelques grammes était connue depuis une dizaine d'années environ. Chez cette malade, la glycémie repérée à un régime de 180 grammes était de 3 gr. 20 environ, avec une glycosurie pratiquement nulle.

La troisième malade était âgée de 50 ans. Depuis plusieurs années

on constatait de temps à autre, après abus de sucreries, une glycosurie de quelques grammes.

Or, au cours d'un régime de 150 grammes d'hydrocarbonés, la glycémie observée le matin à jeun était de 2 gr. 75 avec une glycosurie pratiquement nulle.

Bien que la glycémie dépassât largement 1 gr. 8 à 2 grammes, et bien que les malades fussent depuis longtemps à un régime mixte, le seuil était donc aussi étroitement accolé à la glycémie que chez un sujet strictement normal.

Chez d'autres diabétiques c'est seulement dans certaines conditions que l'élément diabète rénal devient nul, à savoir lorsque les oscillations de la glycémie se trouvent très diminuées. C'est ce que l'on observe notamment lorsqu'on les soumet à un régime restreint en hydrates de carbone ou surtout à un traitement par l'insuline.

Il nous suffira, à cet égard, de rappeler plusieurs des observations résumées dans ce travail.

Les graphiques IV, V, VI et VII sont des exemples de la suppression de l'élément diabète rénal chez des diabétiques, les uns de type gras (IV, V, VI) et l'autre de type maigre (VII) soumis à la restriction hydrocarbonée.

Sous l'effet de la restriction hydrocarbonée le seuil s'accôle à la glycémie dans une zone où, au régime mixte, il en était écarté, et le point de décollement du seuil et de la glycémie se trouve élevé dans une proportion d'ailleurs variable (voir le schéma du graphique XI).

L'action de l'insuline est encore plus accentuée. Ce que les régimes ne réalisent guère que chez les diabétiques de types gras, l'insuline peut le déterminer en effet chez des diabétiques de type maigre, comme le montrent les deux exemples très démonstratifs, résumés par les graphiques XII et XIV. On voit, dans ces exemples, le seuil se coller à la glycémie dans une très large zone où, à régime égal, il était très décollé de cette dernière, sous la seule influence de l'insuline (graphique XIII).

Lorsque, au contraire, les conditions sont telles que la glycémie présente dans le nycthémère des oscillations accentuées, on observe chez la très grande majorité des diabétiques un bâillement plus ou

moins accentué des courbes du seuil et de la glycémie : c'est ce qui se passe notamment au cours du régime mixte.

On observe donc, chez les diabétiques soumis au régime mixte et examinés loin de toute période de restriction hydrocarbonée, un phénomène analogue à celui que présente, au-dessous de 1 gr. 8 à 2 grammes de glycémie, un sujet atteint de diabète rénal pur : l'analogie des faits est complète et c'est pour cette raison que nous avons avancé le terme d'*élément diabète rénal* en parlant des diabétiques vrais.

Des facteurs d'intensité de l'élément diabète rénal.

En tête de ce chapitre, en confrontant les glycosuries de trois diabétiques qui, soumis à un régime d'une teneur identique en hydrates de carbone, présentaient, à glycémie égale le matin à jeun, des débits glycosiques très différents, nous avons constaté que le comportement du seuil peut être extrêmement différent d'un sujet à l'autre et nous pensons avoir suffisamment justifié l'expression d'*élément diabète rénal inégal* que nous avons avancée pour qualifier cette inégalité du comportement rénal.

Poussant plus loin notre analyse, nous allons nous attacher maintenant à préciser la nature des facteurs qui déterminent l'intensité de cet élément diabète rénal chez un sujet considéré.

Or, à cet égard nous possédons une première indication importante : les faits très généraux que nous avons évoqués dans le paragraphe qui précède, et qui résument l'étude analytique que nous avons faite au chapitre II des variations du seuil en fonction de la glycémie, ces faits très généraux, disons-nous, mettent en évidence, que *l'un des facteurs primordiaux dont dépend l'intensité de l'élément diabète rénal, est l'importance des oscillations de la glycémie*, ou, pour reprendre l'image dont nous nous sommes servi, l'importance des tiraillements que subit le seuil dans le nyctémère.

Et l'on voit de suite que toutes les causes susceptibles d'agir sur l'importance de ces oscillations, doivent représenter des facteurs déterminants de l'importance de l'élément diabète rénal.

Une première de ces causes ressort déjà de notre étude antérieure, à savoir *l'importance des apports hydrocarbonés.*

Une autre cause apparaît comme possible à la lumière des constatations faites depuis longtemps, notamment par **Beaudouin, M. Labbé**, etc... à savoir *l'importance du trouble de la consommation des hydrocarbonés, en d'autres termes, du trouble qui est à la base du diabète*. Les constatations auxquelles nous faisons allusion ont mis en effet en évidence l'exagération de l'hyperglycémie alimentaire chez les diabétiques vrais. Pour notre part nous avons pu constater en étudiant l'hyperglycémie alimentaire chez les diabétiques vrais que l'intensité de cette hyperglycémie est sensiblement parallèle aux variations de ce repère du trouble basal que nous avons proposé sous le nom de *glycémie critique*.

A régime égal en hydrocarbonés, les oscillations de la glycémie dans le nycthémère étant d'autant plus marquées que le trouble basal est plus accentué, on est donc amené à penser que *toutes choses étant égales d'ailleurs l'élément diabète rénal est fonction de l'importance du trouble basal*.

Une étude plus serrée des faits, vient précisément souligner le rôle des deux facteurs que nous venons d'indiquer.

Pour ce qui est du rôle du trouble basal dans la détermination de l'intensité de l'élément diabète rénal, de nombreuses observations le mettent en évidence.

Afin de serrer le phénomène d'aussi près que possible, nous évoquerons les deux ordres de constatations suivantes qui ont l'avantage de mettre en évidence le rôle du trouble basal à l'exclusion de tout autre facteur.

Le premier ordre de constatations est le suivant : si, chez un sujet donné, soumis à un régime constant, un sujet jeune par exemple, (pour des raisons que l'on comprendra par la suite) on a l'occasion de constater une progression du diabète, celle-ci s'accompagne d'une augmentation d'intensité de l'élément diabète rénal.

C'est ainsi que chez une malade soumise à un régime constant en hydrocarbonés (120 gr.) nous avons vu une glycémie (du matin à jeun) égale à 2 gr. 30, coïncider avec une glycosurie de 60 grammes alors que le trouble basal, correspondait à une *glycémie critique* de 2 grammes environ.

Quelques mois après, la malade étant au même régime, nous observions avec une glycémie de 2 gr. 20 (le matin à jeun) une glyco-

[illegible]

surie de 140 grammes : l'élément diabète rénal était donc devenu plus marqué. Or, la *glycémie critique* était devenue supérieure à 3 grammes, ce qui indiquait une accentuation importante du trouble basal.

Un deuxième ordre de constatations apporte une démonstration élégante du rôle du trouble basal dans la détermination de l'élément diabète rénal : nous voulons parler des constatations faites au cours du traitement du diabète par l'insuline.

Les nombreux faits rapportés par H. Chabanier, C. Lobo-Onell et M. Lebert, mettent en évidence que l'insuline est susceptible d'abaisser dans une proportion telle le taux de la *glycémie critique*, que celle-ci peut tomber aux environs de 1 gramme, taux caractéristique de l'état normal. Ce qui veut dire, en d'autres termes, que l'insuline est susceptible d'améliorer à un tel point le trouble basal que le diabétique se trouve amené, au moins temporairement, à l'état d'un sujet normal ou presque normal. Cette proposition se trouve d'ailleurs corroborée par l'étude de l'hyperglycémie alimentaire, qui montre qu'à régime égal, l'insuline est susceptible de supprimer l'hyperglycémie post-prandiale, laquelle peut même se trouver remplacée par de l'hypoglycémie. C'est ce que nous avons exprimé précédemment en disant que l'insuline *nivelle* les oscillations nyctémériques de la glycémie. Or dans ces conditions l'élément diabète rénal se trouve simultanément diminué ou même supprimé (voir les graphiques XII, XIII et XIV).

Toutes choses étant égales par ailleurs, la suppression du trouble basal a donc entraîné la suppression de l'élément diabète rénal.

Mais il y a plus : arrêtons l'insuline, et observons régulièrement le patient. Après un intervalle, variable suivant les cas, nous constatons une reprise de la glycosurie. Or, dans certains de ces cas, on peut constater que cette glycosurie ne correspond pas à une accentuation appréciable de la glycémie repérée le matin à jeun, ce qui veut dire que l'élément diabète rénal a repris de l'intensité, mais, on constate encore que le trouble basal, repéré par le taux de la glycémie critique est devenu lui-même plus marqué.

La réapparition des oscillations de la glycémie du fait du seul accroissement du trouble basal, a donc conditionné la réapparition de l'élément diabète rénal.

Des observations très nombreuses, nous le répétons, nous per-

mettent d'affirmer la réalité du tableau que nous venons de dresser.

A titre d'exemple nous résumerons l'une d'entre elles. Il s'agit d'un diabétique grave: M. Val..., que nous suivons depuis plus de deux ans, et que nous maintenons dans un état voisin, à tous points de vue, de la normale, par des cures d'insuline répétées dès que le besoin s'en fait sentir. Nous avons publié ailleurs l'observation dans tout ses détails, aussi n'en dégagerons-nous ici que les traits essentiels.

Ce sujet, avons-nous dit, présentait un diabète grave. Sans vouloir insister sur l'altération de l'état général qui était des plus accentuées, nous préciserons que la glycémie critique du sujet était supérieure à 3 gr. 50, et qu'il existait un élément diabète rénal marqué.

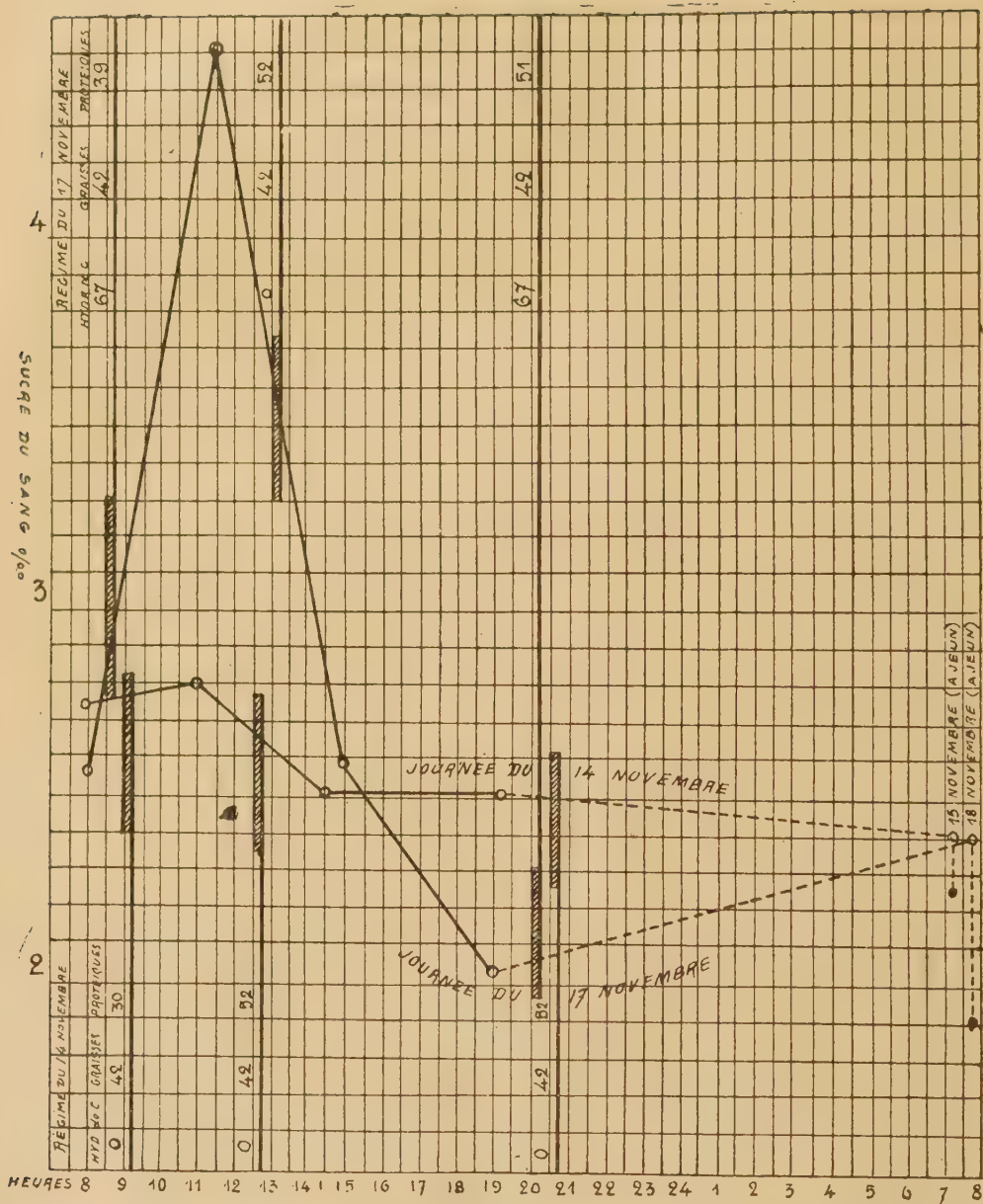
Sous l'influence de la cure d'insuline, nous avons vu la glycémie critique s'abaisser au-dessous de 1 gramme, taux que l'on peut considérer comme marquant le départ entre l'état normal et l'état diabétique. En même temps le seuil venait se coller à la glycémie, ce qui dans l'espèce n'a rien pour surprendre étant donné que celle-ci s'était abaissée aux environs de 1 gramme.

La cure terminée, le malade fut soumis à un régime plus restreint en hydrocarbonés, que pendant la cure, et l'on examina les urines tous les huit jours environ. Au bout d'un certain temps (plusieurs mois chez ce malade), nous vîmes la glycosurie réapparaître: or, cette reprise de la glycosurie coïncida avec des glycémies qui le matin à jeun ne dépassaient guère 1 gr. 30 à 1 gr. 40. Elles relevaient donc bien de la réapparition d'un certain degré de diabète rénal.

Or, fait intéressant, nous observions en même temps une réascension du taux critique, indice d'une reprise évolutive du trouble basal.

Ce parallélisme entre l'intensité du trouble basal et celle de l'élément diabète rénal, nous avons d'ailleurs eu l'occasion de l'observer à plusieurs reprises chez ce même malade.

Citons encore un autre exemple qui n'est pas moins démonstratif. Il a trait à une jeune fille, M^{lle} Mel..., âgée de 23 ans, que nous traitons par l'insuline depuis le même laps de temps que le précédent malade. Elle présentait initialement une glycémie critique de plus de 3 grammes, avec un élément diabète rénal très marqué. Sous l'influence de la cure d'insuline, le trouble basal s'améliora d'une manière très marquée, puisqu'il tomba au-dessous de 1 gr. 50 et que, à régime égal l'hyperglycémie alimentaire était supprimée. En même temps



Graphique XVI. — Position du seuil et de la glycémie (à glycémie égale) après vingt-quatre heures de régimes, ayant provoqué l'un des variations importantes de la glycémie dans les vingt-quatre heures, l'autre, des variations à peine appréciables.

l'élément diabète rénal diminuait considérablement. Dans ce cas, il convient de le préciser, la glycémie observée le matin à jeun (et simultanément à la glycosurie) n'avait baissé que dans une faible proportion.

La diminution de l'élément diabète rénal, n'est donc attribuable ici qu'à la suppression des oscillations du nycthémère, qui résultait elle-même de l'amélioration considérable du trouble basal.

Là encore, le parallélisme entre diabète rénal et trouble basal a pu être noté à plusieurs reprises, lors de chaque reprise de la cure d'insuline.

Ces constatations établissent donc bien, à notre sens, que toutes choses étant égales d'ailleurs, l'importance du trouble basal est l'un des facteurs déterminants de l'intensité de l'élément diabète rénal chez un diabétique donné.

De même, toutes choses étant égales par ailleurs, l'action de l'importance des apports hydrocarbonés n'est pas moins évidente.

Qu'il nous suffise d'évoquer à cet égard les observations rapportées en détail au chapitre précédent.

Une critique pourrait cependant leur être faite : on pourrait se demander en effet, si la modification présentée par l'élément diabète rénal n'était pas due, au moins pour une part, dans ces observations, à une modification du trouble basal que, suivant l'opinion généralement admise (sinon d'une manière explicite) les modifications dans la teneur du régime en hydrocarbonés seraient susceptibles de provoquer.

Sur ce dernier point, nous nous expliquerons par la suite en étudiant, au chapitre intitulé *Questions connexes*, le mécanisme du phénomène désigné sous le nom de *Tolérance*.

Le fait qui nous paraît intéressant à retenir pour le moment est que les variations de la teneur du régime en hydrocarbonés, chez un sujet donné, peuvent ne s'accompagner d'aucune modification d'intensité du trouble basal : dans ces cas l'action de ces variations sur l'élément rénal peut donc être étudiée à l'état pur.

Nous avons pu observer chez plusieurs sujets le fait que nous venons d'énoncer. Nous en avons rapporté plusieurs cas dans des mémoires antérieurs. Nous évoquerons ici une seule de nos observations, qui montre avec une parfaite netteté l'action des apports hydrocarbonés indépendamment de toute modification concomitante du trouble basal.

Cette observation est résumée dans le graphique V, nous la retracerons donc seulement à grands traits : il s'agissait d'une diabétique, M^{me} B..., qui observée, après trente-cinq jours d'un régime mixte comprenant 500 grammes d'hydrocarbonés, présentait un écart de 0 gr. 8 à 1 gramme entre la glycémie et le seuil, le trouble basal correspondant à une glycémie critique (recherchée suivant la technique que nous avons indiquée antérieurement) de 1 gr. 30.

La malade fut soumise pendant trente jours à un régime complètement privé d'hydrates de carbone, et bien que la glycémie oscillât dans les mêmes zones qu'au régime mixte initial, le seuil venait se coller à la glycémie.

Or le trouble basal ne semble pas avoir été modifié par le régime de restriction, à en juger par la valeur du taux de la glycémie critique qui repéré à plusieurs reprises a constamment été de même ordre de grandeur qu'au régime mixte, soit de 1 gr. 30 environ.

Cette observation met donc bien hors de doute que, toutes choses étant égales en ce qui concerne l'intensité du trouble basal, l'importance des apports hydrocarbonés est susceptible d'influer sur le degré de l'élément diabète rénal.

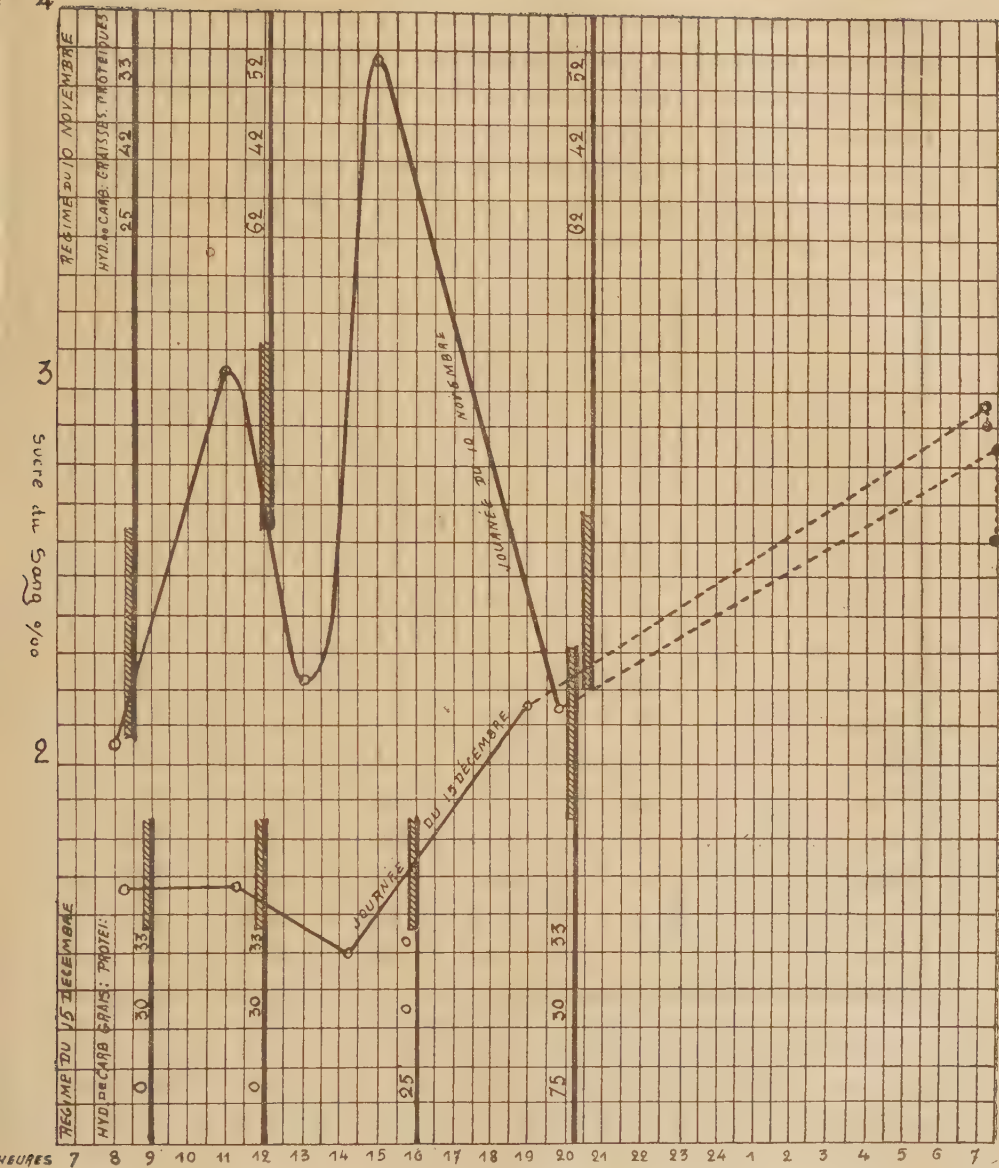
Voici donc deux causes susceptibles d'agir sur l'élément diabète rénal : *l'importance des apports hydrocarbonés*, et *l'intensité du trouble basal*.

Mais ces deux causes n'expliquent pas tout, comme le montrent les quelques exemples qui suivent.

Nous avons rapporté dans le tableau ci-après quelques cas où l'élément diabète rénal a été déterminé chez des sujets dont le trouble basal, repéré par le taux de la glycémie critique (1), était d'un ordre de grandeur comparable. Pour la détermination de l'élément diabète rénal, nous avons soumis les divers sujets à un régime identique, comprenant la même quantité d'hydrocarbonés (environ 100 grammes) et lorsque l'équilibre des échanges hydrocarbonés était réalisé, nous déterminions la glycémie le matin à jeun, et la glycosurie correspondante.

Ces divers sujets présentaient donc un trouble basal d'un ordre de

1. Nous n'insistons pas sur le procédé de détermination de la glycémie critique à l'aide du coagulum de lait que nous avons décrit dans des mémoires précédents.



Graphique XVII. — Même phénomène que dans le graphique XVI; chez la même malade, M^{lle} Mell...

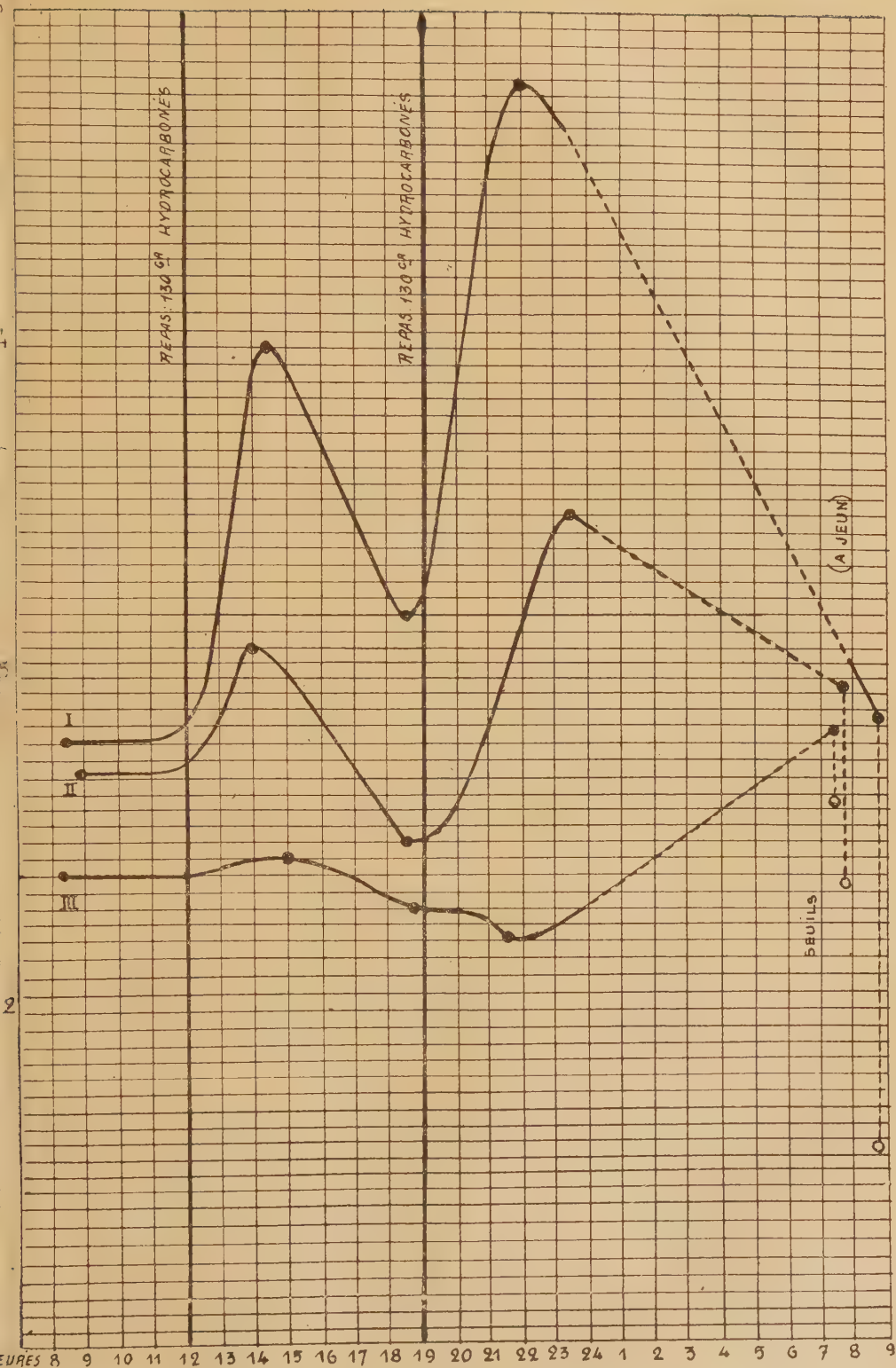
grandeur comparable, et étaient soumis à un régime comportant une quantité identique d'hydrocarbonés. Or, bien que les deux facteurs, intensité du trouble basal et importance des apports hydrocarbonés, fussent comparables chez les divers sujets, l'ordre de grandeur de leur élément diabète rénal était cependant bien différent d'un sujet à l'autre, comme on peut en juger par l'examen du tableau suivant :

	Age.	Début clinique.	Glycémie à jeun au régime de 100 gr. d'H. de C.	Glycosurie à ce régime.	Glycémie critique obtenue par le régime du cœlum.
Ra	17 ans	3 semaines	2,4	150 gr.	3
Oud	60. —	5 ans	2,48	60	2,70
Laug	23 —	6 semaines	2,70	120	3
Pi	55 —	6 ans	3	40	2,90
Dum	21 —	3 mois	2,5	130	3
Rif.	23 —	1 an	3,9	113	2,80
Vitc	30 —	1 an 1/2	3,7	180	2,90
Prad	23 —	1 an	2,55	115	2,90
Ni	11 —	1 an	2,10	426 (1)	3,10
Guer	30 —	3 ans	3,40	110	2,85
Cav.	58 —	10 ans	3	2	2,80
Lasc	35 —	1 an	3	120	2,80
Gaut	7 —	2 mois	2,50	180 (1)	2,80
Var	16 —	3 ans	2,37	236 (1)	3

Bien que présentant un trouble basal comparable, et bien que les apports hydrocarbonés fussent identiques, les quelques sujets dont les observations sont résumées dans le tableau qui précède, présentaient donc un degré très inégal de diabète rénal.

Par ordre d'importance de leur élément diabète rénal, ils se classeraient de la façon suivante :

(1) Les débits glycosiques des trois enfants Ni..., Gaut..., et Var... ont été recalculés pour un poids moyen de 70 kilos, afin de rendre la comparaison plus aisée avec les débits glycosiques des sujets plus âgés.



Graphique XVIII. — Variations de la glycémie ● et positions du seuil O le lendemain à jeun, chez un grand diabétique, soumis à un régime constant de 130 grammes d'hydrate de carbone par repas. La courbe I représente les variations sans insuline ; les courbes II et III, respectivement les 2^e et 6^e, jour de la cure d'insuline (2 piqûres par jour de l'insuline préparée suivant notre technique à 6 de nos unités par piqûre, soit environ 100 unités américaines nouvelles par vingt-quatre heures),

Cav	58 ans
Pi.	55 —
Oud	60 —
Rif	23 —
Guer.	30 —
Vite	30 —
Lasc	35 —
Laug.	23 —
Prad	23 —
Dum.	21 —
Ra	17 —
Gant.	7 —
Var	16 —
Ni.	11 —

Qu'il existe indépendamment des deux facteurs que nous avons étudiés jusqu'ici, qui sont, nous le répétons, *l'importance des apports hydrocarbonés* et *le degré du trouble basal*, un facteur que nous pouvons qualifier de *facteur personnel*, la chose ne paraît donc pas douteuse.

Ce facteur personnel apparaît d'ailleurs lui-même comme la résultante d'éléments assez complexes. Sur la nature de ces éléments nous avons cependant une première indication qui est de la plus haute importance, et dont on comprendra mieux l'intérêt par la suite. Cette indication est la suivante : considérons dans le tableau qui précède l'âge des sujets qui, ainsi que nous l'avons dit, sont classés par ordre de diabète rénal croissant.

Nous voyons de suite que *ce sont les sujets les plus jeunes qui ont le diabète rénal le plus marqué, et les sujets les plus âgés qui ont un élément diabète rénal minime*. D'une manière générale (et nous ne tirons pas cette conclusion du seul relevé que nous venons d'exposer, mais de constatations portant à l'heure actuelle sur plus de 350 sujets de tout âge), *nous pouvons même dire que toutes choses étant égales en ce qui concerne l'importance des apports hydrocarbonés et l'intensité du trouble basal, l'élément diabète rénal est d'autant plus accentué que le sujet est plus jeune*.

Il semble qu'avec l'âge le seuil s'ankylose en quelque sorte, et devienne moins sensible au martellement des oscillations de la glycémie.

Et ceci vient rejoindre ce que l'on savait déjà concernant le *syndrome du diabète rénal pur*. Quels sont, en effet, les sujets qui présentent du diabète rénal pur ? Ce sont presque toujours des sujets jeunes, qui présentent comme une sensibilité plus grande de leur seuil au martellement pourtant minime qu'exercent sur lui les oscillations de leur glycémie, oscillations cependant bien peu marquées chez ces sujets, qui, comme c'est presque la règle ont un métabolisme des hydrates de carbone comparable à celui d'un sujet strictement normal.

Un des éléments importants de ce que nous avons appelé le *facteur personnel* est donc l'*âge* du patient. Si le diabète s'établit chez un sujet qui a dépassé 35 à 40 ans, l'intensité du trouble basal peut atteindre un degré élevé sans que l'élément diabète rénal atteigne une intensité marquée. Si au contraire il s'établit chez un sujet jeune, ayant moins de 30 à 35 ans, très rapidement on voit l'élément diabète rénal atteindre un degré marqué, et d'une manière générale, on peut dire que le trouble basal a d'autant moins besoin d'être élevé pour déclencher un diabète rénal accentué que le malade est moins avancé en âge.

Il n'est pas sans intérêt de faire observer que dans les deux zones d'âge, que nous venons de distinguer, le diabète revêt précisément une allure clinique et évolutive très différente. C'est d'ailleurs un point dont nous tirerons parti par la suite en étudiant le rôle pathogénique du seuil.

Qu'il nous suffise pour l'instant de bien mettre en évidence le rôle de l'âge dans la détermination de l'élément diabète rénal.

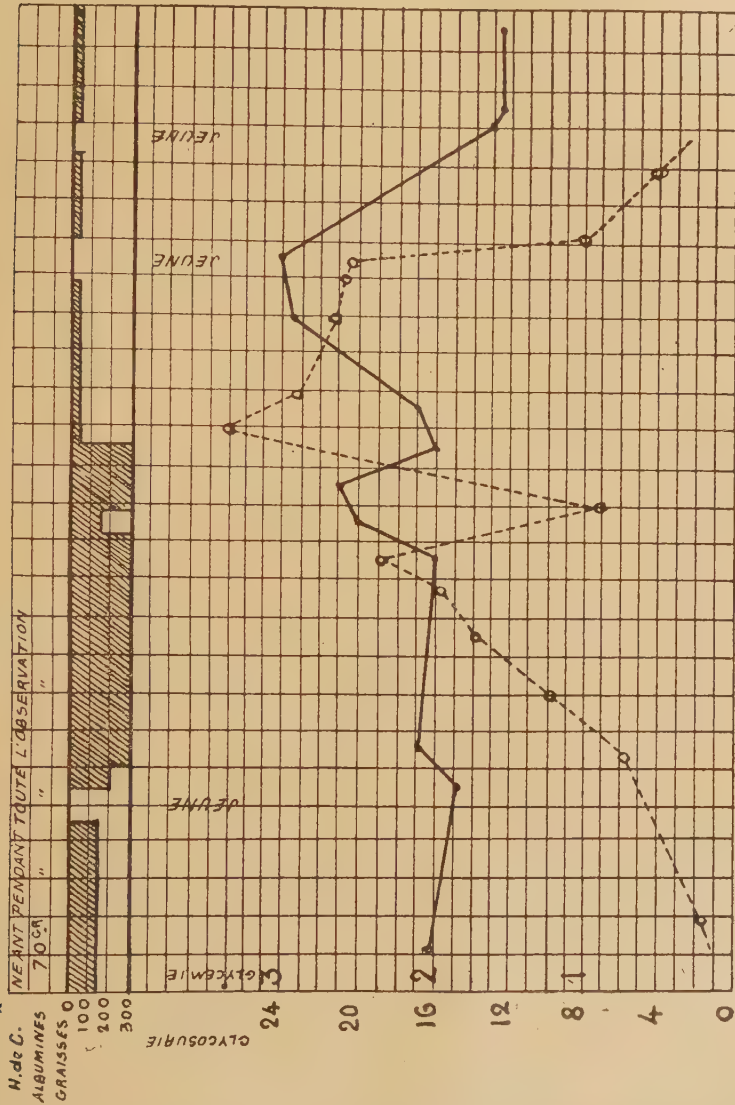
Pour permettre au lecteur de se faire une opinion plus précise à cet égard, nous rapportons dans le tableau ci-après les observations résumées d'un certain nombre de diabétiques :

	Age.	Début clinique.	Glycémie à jeun au régime de 100 gr. d'H. de C.	Glycosurie à ce régime.	Glycémie critique.
Mer	55 ans	10 ans	2,75	1	2,10
Hi.	50 —	8 —	2,20	11,52	2,10
Bo.	50 —	5 —	2,14	11	1,90
Mot	50 —	4 —	2,93	31	2,40
Ru	48 —	8 —	2,8	3	2,20
Drey.	45 —	10 —	2,63	125	2,55
Pflu	45 —	3 —	1,82	150	2,50
Lab	42 —	1 —	3,25	90	4
We	34 —	3 ans 1/2	3,91	75	4,5
Char	32 —	2 ans	2,28	101	3,5
Verv.	31 —	1 —	3,43	181	4
Pig	30 —	2 —	4,11	188	5
Che	30 —	1 —	5,16	125	6,5
Hurb.	30 —	3 —	3,4	275	4
Guil	29 —	6 mois	2,63	70	2,2
Lhuis	29 —	1 an 1/2	2,90	260	3,4
Van Ro.	22 —	6 mois	2,45	160	3,5
Gob	20 —	6 mois	2,06	130	2,5
Lang.	14 —	1 an 1/2	2,45	160	3,5

Et ce tableau permet de se rendre compte de suite que si l'âge est un élément important du facteur personnel, d'autres éléments doivent certainement intervenir.

Parmi les sujets dont nous résumons l'observation dans les tableaux ci-dessus, nous voyons, en effet, quelques sujets jeunes présenter à régime égal, un diabète rénal moins accentué qu'on ne pourrait le prévoir d'après l'âge du malade, et l'importance du trouble basal. Il est très possible que la constitution du sujet (sans que nous puissions pour l'instant préciser suivant quelle modalité la constitution du sujet intervient), puisse être invoquée pour expliquer ce comportement inégal du seuil. Un élément plus immédiatement appré-

cialable, qui, à âge égal, nous paraît entrer en jeu, est *l'ancienneté du diabète*. Lorsque le diabète est tout à fait récent, et date de quelques semaines, le seuil présente encore une résistance relative et quelque-



Graphique XIX. — Observation d'Allen montrant l'action des graisses sur la glycémie. (D'après L. Ambard et H. Chabanier, Strasbourg, 1921).

fois ce n'est qu'au bout de quelques mois (lorsque la durée du martellement par les oscillations de la glycémie a été suffisante), que l'on voit le diabète rénal prendre toute son intensité.

Inversement, nous voyons dans ces mêmes tableaux certains sujets âgés présenter un élément diabète rénal plus marqué qu'on n'aurait pu le supposer d'après l'âge et l'intensité du trouble basal. Là encore il est possible que sous une forme que nous ne voyons pas la possibilité de préciser, la constitution du sujet puisse intervenir. L'ancienneté du diabète également peut, semble-t-il, jouer un rôle, comme chez les jeunes. Tout cela est possible, mais nous a paru beaucoup moins net que chez ces derniers. A vrai dire, il est surtout une cause qui nous a paru intervenir comme sensibilisatrice du seuil chez les sujets âgés, c'est la *tuberculose*. Nous avons eu l'occasion de voir des sujets ayant dépassé largement la quarantaine, dont l'élément diabète rénal s'était maintenu à un degré peu marqué pendant plusieurs années, présenter une accentuation rapide de cet élément diabète rénal à l'occasion de l'installation d'une tuberculose évolutive. Chez d'autres sujets, diabétiques, présentant une tuberculose en évolution, nous avons vu les progrès évolutifs de la tuberculose coïncider avec une dépression progressive du seuil, toutes choses étant égales en ce qui concerne la composition du régime, et sans que le taux de la glycémie ait augmenté.

Voici en particulier ce que nous avons observé chez un diabétique, âgé de 50 ans, qui est mort de tuberculose cavitaires bilatérales.

C'est dans un état de précoma assez avancé que nous avons commencé à traiter ce malade par l'insuline. Il présentait déjà des lésions cavitaires, avait une forte acétonurie (plusieurs grammes), et était dans un état général lamentable. L'insuline dissipa toute menace de coma, releva nettement l'état général du sujet, et agit très nettement sur le trouble basal, puisque malgré l'abaissement de la glycémie qu'elle déterminait, l'acétonurie disparut complètement. En même temps la glycosurie qui, initialement était de plusieurs centaines de grammes tombait aux environs de 20 à 30 grammes. Sur ces entrefaites survint une reprise de l'infection tuberculeuse, avec température à grandes oscillations. Cette reprise fut sans influence sur l'état diabétique : la glycémie, en particulier, demeura étale. Or, cependant, le seuil se décolla rapidement de la glycémie, et s'en éloigna progressivement jusqu'à la mort.

Nous avons eu l'occasion d'observer à plusieurs reprises des faits de ce genre, aussi pensons-nous volontiers que la tuberculose représente

chez les sujets âgés un facteur important de sensibilisation du seuil.

Cette action de la tuberculose n'est d'ailleurs pas spéciale au seuil du glucosé.

D'une manière générale, en effet, la tuberculose évolutive semble agir sur les divers seuils pour les déprimer : sans parler de la polyurie si fréquente chez les tuberculeux, nous rappellerons seulement à cet égard les constatations particulièrement nettes de **Rist et L. Kindberg** (1), concernant le seuil de sécrétion du chlore par le rein, qui mettent en évidence une dépression marquée du seuil chez les tuberculeux présentant de l'amylose rénale.

En définitive, l'étude analytique que nous venons de faire nous amène à considérer comme facteurs de l'intensité du diabète rénal, en première ligne, le *degré du trouble basal*, l'*importance des apports hydrocarbonés*, et l'*âge du patient*, et à un degré moindre à ce qu'il nous a semblé, l'*ancienneté du diabète* et la *tuberculose*.

Ces divers facteurs pouvant se combiner de façon très diverses, on conçoit que les *modalités évolutives du diabète rénal* puissent être très différentes d'un diabétique à l'autre.

Or, c'est précisément ce que montrent les observations des nombreux diabétiques que depuis bientôt huit ans nous avons eu l'occasion de voir évoluer.

Des modalités évolutives du diabète rénal chez les diabétiques vrais.

Pour ne pas alourdir notre exposé de faits qui n'ajouteraient pas grand chose à l'enseignement qui se dégage des observations que le lecteur a déjà pu rencontrer dans ce mémoire, nous nous bornerons à une simple esquisse, synthèse en quelque sorte des notions que l'étude analytique nous a permis de dégager.

Supposons qu'un sujet jusqu'alors normal, devienne diabétique : c'est-à-dire cesse d'avoir un métabolisme normal des hydrates de carbone.

Une première conséquence de l'installation de ce trouble va consister dans l'exagération d'amplitude des variations de la glycémie dans le nyctémère, exagération d'autant plus marquée que, généra-

1. RIST et L. KINDBERG. *Journal d'Urologie*, juin 1913.

lement, du moins dans cette phase de début, le malade conserve sa ration habituelle ou même l'exagère.

Les conditions nouvelles qui résultent de l'établissement du trouble basal vont retentir sur le seuil de sécrétion du glucose par le rein, d'une manière essentiellement différente suivant qu'il s'agit d'un sujet jeune ou d'un sujet âgé.

Supposons tout d'abord que le diabète s'installe chez un sujet jeune : le seuil d'un pareil sujet étant généralement sensible aux variations de la glycémie, va aussitôt se déprimer.

Une cure de restrictions des hydrates de carbone, en diminuant les oscillations de la glycémie va permettre au seuil de se redresser, mais le redressement est rarement complet, et d'autant moins complet que le diabète est plus ancien, ou, que le trouble basal est plus accentué.

De plus, comme la restriction des hydrates de carbone a une action nulle ou peu marquée sur le trouble basal, les oscillations de la glycémie reparaissent dès que les hydrates de carbone sont restitués à la ration, et généralement le diabète rénal s'accroît à nouveau.

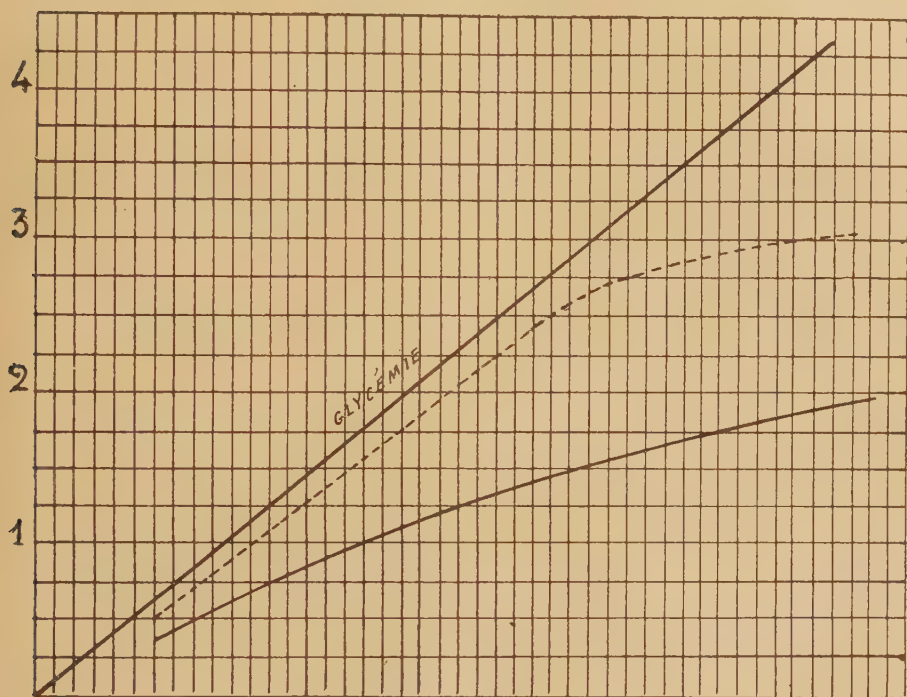
L'action de l'insuline sur l'élément diabète rénal est généralement plus accentuée que celle des régimes : l'insuline nivelant les oscillations de la glycémie beaucoup plus brutalement que ne le font les régimes de restriction, il n'est pas rare de voir le diabète rénal disparaître complètement, même avec une restriction très modérée des hydrates de carbone, et ce dernier point n'est pas sans intérêt, comme le montrent les constatations que nous avons pu faire, et que confirment les constatations toutes récentes de **Hédon**.

Cette action puissante de l'insuline sur l'élément diabète rénal s'explique par l'action même que l'insuline exerce sur le trouble basal.

Il n'est pas rare de voir cette action persister dans une certaine mesure ou même en totalité, pendant un certain temps après suspension de l'insuline : et ceci nous explique cette constatation, qui n'a rien d'exceptionnel, de la persistance chez des sujets jeunes qui ont été traités par l'insuline, de la suppression de l'élément diabète rénal, après l'arrêt de la médication insulinique.

Le seuil tendant à se déprimer d'autant plus qu'il est depuis plus

longtemps tiraillé par les oscillations de la glycémie, c'est-à-dire que le diabète est plus ancien, on conçoit aisément (et les faits montrent l'exactitude de cette conception) que plus un diabète sera ancien, plus la cure d'insuline aura besoin d'être prolongée et énergique pour obtenir l'accolement du seuil à la glycémie. Et cette



Graphique XX. — Demi-schématique comme le graphique XI. Même signification des courbes qui cette fois concernent un diabétique maigre. On remarquera l'éloignement beaucoup plus marqué que chez le diabétique gras de la courbe inférieure représentant les variations du seuil au cours d'un régime hydrocarboné, et son décollement très précoce d'avec la glycémie.

considération souligne l'intérêt (sur lequel nous avons insisté déjà à maintes reprises) qu'il y a à entreprendre le plus précocement possible le traitement du diabète par l'insuline, chez les sujets à diabète rénal accentué.

Enfin l'évolution naturelle du trouble basal étant de s'aggraver progressivement chez les jeunes, on conçoit que chez le diabétique

jeune laissé à lui-même ou seulement soumis à un traitement diététique, l'évolution même du trouble rénal aboutisse plus ou moins rapidement à un effondrement du seuil, dont nous nous efforcerons de dégager par la suite les conséquences fâcheuses pour l'équilibre nutritif du patient.

Lorsque le diabète s'établit chez un sujet âgé, l'évolution du diabète rénal est généralement très différente. Chez ces sujets, le seuil est, en effet, beaucoup moins sensible que chez les jeunes aux oscillations de la glycémie : pour reprendre l'expression dont nous nous sommes servi plus haut, nous dirions que le seuil des sujets âgés est en quelque sorte ankylosé.

Aussi les oscillations de la glycémie ont-elles besoin d'être beaucoup plus marquées que chez le diabétique jeune pour déprimer le seuil d'une manière sensible.

Une restriction même très modérée suffit donc généralement chez ces sujets pour provoquer l'accolement du seuil à la glycémie, et maintenir cet accolement pendant un laps de temps qui peut atteindre des années. Ce n'est le plus souvent que longtemps après l'installation du diabète que le décollement du seuil devient plus sensible, quand les progrès du trouble basal sont devenus suffisants pour conditionner des oscillations assez violentes de la glycémie.

Chez certains sujets le seuil est devenu tellement peu sensible que, lors même que le trouble basal a atteint un degré cependant beaucoup plus élevé que chez la moyenne des diabétiques jeunes, l'élément diabète rénal demeure cependant modéré.

De toutes façons la dépression du seuil due aux progrès du trouble basal suit parallèlement et lentement les progrès du trouble basal (qui eux-mêmes sont généralement assez lents) sauf lorsque la tuberculose qui, ou bien n'existait pas, ou était demeurée latente, se met à évoluer.

Dans ces cas, comme nous l'avons exposé plus haut, le seuil revêt le même degré de sensibilité vis-à-vis des oscillations de la glycémie que chez un jeune, et, fait intéressant, l'affection diabétique, qui antérieurement présentait les caractères symptomatiques et évolutifs du syndrome comme en clinique sous le nom de diabète gras, prend l'allure du diabète des jeunes, lequel comme on sait, rentre dans le cadre des diabètes maigres.

Et voici qui nous conduit à envisager une question que nous avons délibérément laissée jusqu'à présent dans l'ombre : nous voulons dire la question des rapports qui sont susceptibles d'exister entre la forme évolutive du syndrome clinique et l'intensité du diabète rénal.

On vient de voir, en effet, par la remarque qui précède que dans certains cas il peut y avoir coïncidence entre l'aggravation du diabète rénal, et l'aggravation même du syndrome clinique.

Or, s'agit-il là d'une coïncidence purement fortuite ? ou bien, au contraire, existe-t-il un rapport habituel (sans qu'il soit question de savoir pour l'instant si c'est un simple rapport de coïncidence ou un rapport de cause à effet) entre la forme que revêt le syndrome clinique et le degré de l'élément diabète rénal ?

Telle est la question que nous allons maintenant envisager.

Du rapport qui existe entre la forme évolutive du syndrome diabétique et l'intensité de l'élément diabète rénal.

On sait que depuis longtemps les cliniciens reconnaissent essentiellement l'existence de deux formes du syndrome clinique du diabète qui s'opposent tant par leur symptomatologie que par leur évolution.

On a beaucoup discuté sur ces deux formes, on a précisé beaucoup de points de détail les concernant et dont l'intérêt n'est pas douteux, mais on doit convenir que, en somme, on n'a rien ajouté d'essentiel aux notions nosographiques des anciens cliniciens, qui se résumaient dans l'existence d'un *diabète dit gras*, à évolution lente, et d'un *diabète dit maigre*, ou encore *consomptif*, à évolution généralement rapide, et qui, ainsi que son nom l'indiquait, se caractérisait essentiellement par l'existence d'un déséquilibre profond de la nutrition.

Or, si l'on recherche l'élément diabète rénal dans ces deux formes cliniques, on constate un fait général très important, qui est le suivant :

Dans l'ensemble, *les diabétiques de type gras présentent un diabète rénal peu marqué, tandis que les diabétiques de type maigre présentent un diabète rénal accentué.*

Ce fait ressortait déjà d'une observation rapportée par **L. Ambard**

et **H. Lux** (1), concernant un cas de diabète maigre. Cette observation mettait en évidence l'existence d'un état spécial du seuil chez le sujet examiné : avec une glycémie de 2 grammes environ, le patient présentait, en effet, une glycosurie de 80 à 90 grammes. Or, notaient les auteurs « c'est là une coïncidence que l'on n'observe pas chez les diabétiques légers ou moyens, comme l'ont montré **H. Chabanier** et **M. Lebert** », et ils ajoutaient : « ce que signifie un pareil phénomène, notre observation le montre clairement : c'est une anomalie de la position du seuil par rapport à la glycémie, anomalie du seuil, dont les effets fâcheux peuvent être aggravés par une trop bonne constante uréosécrétoire... Ce n'est en définitive qu'un phénomène purement rénal dont le diabète rénal pur nous offre déjà comme une esquisse. Mais ce n'est nullement une manifestation de l'état diabétique à proprement parler, c'est-à-dire, du trouble de la combustion des hydrates de carbone. »

Les constatations faites par **H. Chabanier**, **M. Lebert** et **C. Lobo-Onell**, qui portent actuellement sur plusieurs centaines de cas viennent établir la généralité du fait observé par **L. Ambard** et **H. Lux** et établissent d'une manière très nette l'existence d'un comportement très différent du seuil (nous disons aujourd'hui d'un diabète rénal très inégal), suivant qu'il s'agit d'un diabétique de type maigre ou d'un diabétique de type gras.

Les constatations d'ordre très général de ces auteurs, ont été exposées à plusieurs reprises, d'abord dans une note du 5 juin 1911, ainsi que dans un mémoire du 13 juin 1921, où se trouvent rapportées 8 observations qui ont trait aux deux types de diabète. Les notions qu'ils ont dégagées dans ces mémoires sont illustrées encore par les observations rapportées récemment dans le *Bulletin médical* (2).

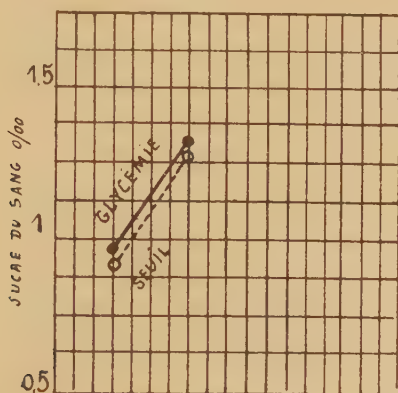
Pour ne pas alourdir notre exposé, nous nous bornerons à rappeler seulement quelques-uns des exemples dus à ces auteurs, et que nous avons déjà eu l'occasion d'évoquer dans le cours de ce mémoire.

1. **L. Ambard** et **H. Lux**. Un cas de diabète maigre. C. R. Soc. Biol. Séance 28 mai 1921.

2. **H. Chabanier**, **M. Lebert** et **C. Lobo-Onell**. Du mode d'action des régimes anhydrocarbonés chez les diabétiques. C. R. Soc. Biol. 5 juin 1921 : Soc. Franç. d'Urologie, 13 juin 1921 ; *Bulletin médical*, 1921, et mai 1923, 7, 14, 21 juillet 1923.

C'est ainsi que les observations reproduites dans les graphiques V et VI, dans lesquelles il existe un élément diabète rénal modéré, ont trait à deux cas de diabète de type gras : dans ces observations nous voyons le seuil modérément éloigné de la glycémie, à un régime mixte, venir s'accoler à la glycémie dès que les hydrates de carbone sont supprimés dans la ration et dans l'une de ces observations l'accolement du seuil persiste alors même que les hydrates de carbone sont restitués dans la ration dans la même proportion qu'au régime mixte initial.

Par contre les deux observations reproduites dans les graphiques IV et VII et qui ont trait à deux diabétiques de type maigre, mettent



Graphique XXI. — Glycémie et seuil chez un sujet non diabétique, ne présentant pas de diabète rénal pur.

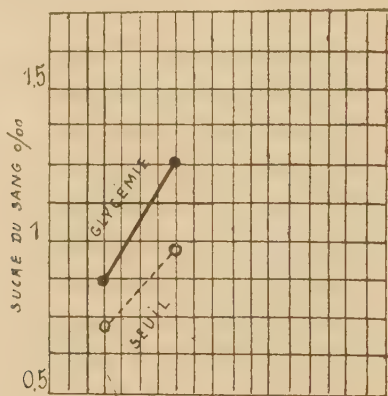
en évidence les diverses caractéristiques d'un élément diabète rénal accentué : seuil très décollé de la glycémie au régime mixte, accolement précaire du seuil à la glycémie lors de la suppression des hydrates de carbone de la ration et décolllement rapide du seuil lorsque les hydrates de carbone sont restitués.

Les observations cataloguées 7 et 8 dans le mémoire précité de la Société française d'Urologie (p. 168 et 171 du *Bulletin*) et qui ont trait à de grands diabétiques de type maigre, mettent en évidence à un plus haut degré encore le trait caractéristique de l'existence d'un élément diabète rénal accentué et qui consiste dans l'absence d'ac-

colement du seuil à la glycémie, même au cours d'un régime de restriction absolue des hydrocarbonés.

Et sans vouloir apporter ici une statistique complète des cas étudiés par ces auteurs, et en nous bornant aux quelques observations résumées dans les tableaux que l'on a pu voir dans ce chapitre, nous constatons bien le même parallélisme entre l'intensité du diabète rénal et la gravité du syndrome clinique.

C'est ainsi que les sujets Mer..., Hi..., Bo..., Pi..., Ru..., Cav..., et Oud..., qui présentaient le type clinique du diabète gras avaient un élément diabète rénal moyen ou peu marqué.



Graphique XXII. — Seuil et glycémie chez un sujet non diabétique présentant un diabète rénal pur. (Sujet Mee...).

Au contraire les sujets Rif..., Guer..., Vit..., Lasc... Lang..., Prad..., Dum..., Ra..., Gaut..., Var..., Ni..., Pflu..., Char..., Very..., Pig..., Chev..., Hurb..., Guil..., Lhuis..., Van Ro..., Gob... et Laugi..., qui présentaient un syndrome clinique répondant à un degré d'ailleurs assez variable d'un sujet à l'autre, au type du diabète maigre, avaient un élément diabète rénal accentué.

D'autres sujets enfin, La... Drey... Mot... dont le syndrome clinique après avoir initialement présenté le type du diabète gras revêtait peu à peu l'allure évolutive du diabète maigre, présentaient parallèlement à l'évolution du syndrome clinique une accentuation de leur diabète rénal, qui, progressivement, allait en s'accroissant.

Qu'il y ait coïncidence entre un diabète rénal accentué et un syndrome de diabète grave d'une part, et d'autre part entre un diabète rénal moyen ou peu accentué et un syndrome de diabète bénin, c'est donc ce qui ressort des constatations que nous venons de résumer.

Il reste à préciser s'il s'agit là d'un simple rapport de coexistence, ou si, au contraire, il s'agit d'un rapport de cause à effet, et c'est ce que nous allons maintenant envisager.

CHAPITRE IV

DU ROLE DE L'ÉLÉMENT DIABÈTE RÉNAL DANS LA DÉTERMINATION DE LA FORME CLINIQUE DU SYNDROME DIABÉTIQUE : UNE CONCEPTION RÉNALE DU DIABÈTE CONSOMPTIF

Afin d'éviter toute ambiguïté, nous allons préciser la question que nous nous proposons d'envisager. Nous venons de voir que d'une manière générale les sujets atteints de diabète dit maigre (classiques), ou grave (auteurs allemands), ou consomptif (**Rathery**), ou avec dénutrition, ont un élément diabète rénal accentué, tandis que les sujets atteints de diabète dit gras, ont un élément diabète rénal peu marqué.

Or, la question que nous allons chercher à résoudre est de savoir si cette coïncidence est seulement fortuite, ou si au contraire il n'existe pas entre l'intensité du diabète rénal et l'allure symptomatique et évolutive du syndrome clinique un rapport de cause à effet.

Pour simplifier la tâche du lecteur, nous ne croyons pas inutile de l'avertir que c'est cette dernière éventualité que nous nous proposons de montrer être la vraie : *pour nous*, en effet, *l'intensité du diabète rénal représente le facteur déterminant (nous ne disons pas le seul, mais le déterminant) de l'allure évolutive du syndrome clinique*.

Pour établir le bien fondé de cette conception, nous allons donc être amené à montrer que l'ensemble des caractères symptomatiques et évolutifs que l'on rencontre dans l'une et l'autre des deux formes cliniques essentielles, qu'à des dénominations près, tous les cliniciens s'accordent à reconnaître au syndrome diabétique, peuvent être expliqués si l'on admet, comme facteur déterminant de ces caractères symptomatiques et évolutifs, l'intensité de l'élément diabète rénal.

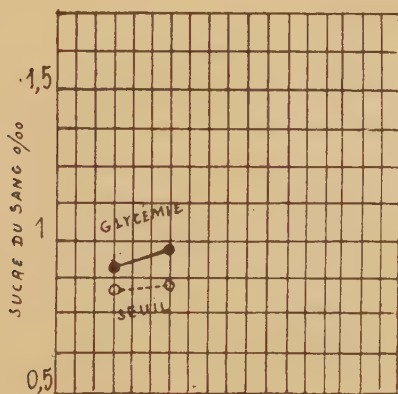
Telle est la nature du problème qui s'impose à nous. Mais sans doute, n'est-il pas inutile de rappeler, ne fût-ce que brièvement, les principaux caractères symptomatiques et évolutifs qu'il s'agit d'expliquer.

Les deux formes cliniques essentielles du syndrome diabétique.

Comme nous le disions plus haut, tous les cliniciens s'accordent pour admettre deux formes cliniques essentielles du syndrome diabétique.

La première a reçu le nom de *diabète gras*, ou encore de *diabète léger*.

La seconde a été appelée tour à tour *diabète maigre*, *diabète pan-*



Graphique XXIII. — Diabète rénal pur. (Sujet Lieut...).

créatique, *diabète consomptif* (**Rathery**), *diabète avec dénutrition*, *diabète avec dénutrition azotée* (**Labbé**), *diabète grave*, etc.

Peu important d'ailleurs les épithètes ; le point sur lequel tout le monde est d'accord est que la première forme évolue généralement lentement et sans que la nutrition générale soit apparemment compromise, tandis que la deuxième évolue généralement rapidement et s'accompagne d'un déséquilibre manifeste des échanges de matière et d'énergie.

Et, sans vouloir entreprendre une description minutieuse, voici succinctement brossé le tableau clinique de l'une et de l'autre forme.

La *première forme* (diabète gras des anciens), apparaît surtout chez les sujets âgés. Il se constitue généralement progressivement : peu à peu le sujet voit sa glycosurie augmenter, tandis qu'apparaissent progressivement les troubles qui amèneront le patient à prendre en considération son état : polydypsie, polyurie, etc...

Fait important : la glycosurie ainsi constituée est sensible à la restriction même partielle des hydrocarbonés, et celle-ci n'a souvent besoin que d'être peu marquée pour que la glycosurie une fois disparue demeure nulle ou diminue.

La glycosurie est la seule modification importante des urines que l'on observe chez ces sujets : contrairement à ceux qui présentent la forme dite maigre, ce ne sont pas en effet des acétonuriques.

Fait non moins important, l'équilibre nutritif, au moins apparent, n'est pas compromis : le poids du sujet varie peu ou pas, et l'on n'observe pas cette asthénie morale et physique qui va être l'une des caractéristiques de la forme suivante.

Enfin le syndrome ainsi constitué évolue lentement. Pendant des années les sujets ne souffrent que peu ou pas de leur diabète, et l'on conçoit dès lors la difficulté que le médecin éprouve à les amener à envisager une thérapeutique sérieuse de leur affection.

Cependant et à l'insu des malades, l'augmentation souvent très marquée du taux de la glycémie va peu à peu poser les bases d'un syndrome clinique d'hypérglycémie : furonculose, diabétides, lésions oculaires, gangrène, etc... sont les éléments de ce syndrome, qui, une fois déclanchés, pourront entraîner l'altération de l'état général ou même déclencher l'issue fatale.

Cette issue a généralement pour mécanisme le coma. Une complication quelconque infectieuse ou toxique peut le déclencher ; souvent une intervention chirurgicale même minime.

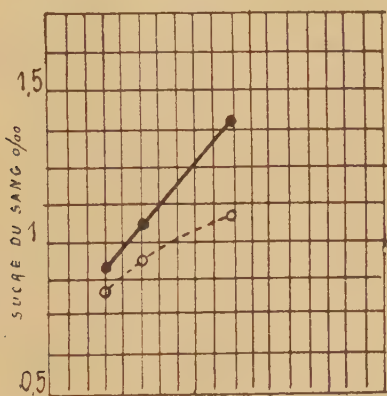
Quelquefois l'évolution est précipitée par l'éclosion d'une tuberculose évolutive : en quelques mois, en quelques semaines, le syndrome clinique revêt l'aspect de gravité qui caractérise la forme maigre : un déséquilibre marqué de l'équilibre nutritif s'établit, un état d'acidose survient et, diabète et tuberculose s'épaulant mutuel-

lement, l'issue fatale qui semblait d'après l'évolution initiale devoir être lointaine, ne tarde pas à survenir.

La *deuxième forme* (diabète maigre des anciens) présente des caractères symptomatiques et évolutifs qui s'opposent dans une certaine mesure à ceux de la première.

On l'observe surtout chez les sujets jeunes, où généralement elle se manifeste d'emblée avec intensité. Quelquefois cependant, on l'observe chez des sujets âgés, et succède alors généralement à la première.

D'une manière générale, avons-nous dit, cette deuxième forme se



Graphique XXIV. — Diab. rénal. (Sujet Forg...).

manifeste d'emblée avec intensité : en quelques semaines, en effet, une glycosurie s'établit qui très rapidement peut atteindre un taux très élevé ; une soif intense se manifeste, corollaire d'une polyurie abondante.

En même temps se manifeste un déséquilibre des plus nets des échanges d'énergie et de matière : bien que, le plus souvent, dans l'ignorance où il est encore de son état, le malade maintienne ou même augmente la richesse de sa ration alimentaire, il maigrit en effet brusquement, et très vite il éprouve une fatigue qui peut plus ou moins rapidement atteindre un degré tel que l'activité physique du patient se trouve compromise.

Il existe donc dans cette forme au sens le plus élémentaire du mot, une *dénutrition*.

Visiblement, et alors même qu'il ingère la même quantité d'aliment qu'un sujet normal, le diabétique n'en utilise qu'une faible partie : vient-on à augmenter l'apport quantitatif des divers éléments de la ration, le déséquilibre s'accroît encore.

Il semble que plus le malade court après l'équilibre de ses échanges, plus celui-ci lui échappe. Une partie seulement de la matière et de l'énergie apportées par l'alimentation est mise à profit par le diabétique. Pour combler le déficit, le malade « emprunte » à ses propres tissus : le bilan azoté devient déficitaire : ainsi s'établit entre autres conséquences, cette dénutrition azotée à laquelle certains auteurs comme **Labbé** attachent une grande importance et qui n'est en somme qu'un des aspects de la rupture de l'équilibre de matière qui s'établit chez ces sujets, et que tant d'indices apparents permettent d'affirmer.

Fait important : la glycosurie, contrairement à ce que l'on observe dans la première forme, est difficilement réductible par la restriction des apports hydrocarbonés, et lorsqu'on est parvenu à la faire baisser par une restriction sévère, on la voit reparaitre dès que l'on restitue dans la ration une quantité même peu importante de ces substances. De plus la glycosurie est généralement plus marquée que dans la première forme, et cette constatation ne laisse pas d'être surprenante quand l'on constate que fréquemment la glycémie n'est pas supérieure à celle que l'on observe dans la première forme ou même lui est inférieure.

Contrairement à ce que l'on observe dans le diabète dit gras, l'acétonurie est la règle, et peut dans certains cas atteindre un taux élevé.

Enfin, le syndrome ainsi constitué évolue vite vers l'acidose terminale : il suffit d'un incident quelquefois minime, une infection légère, une fatigue exagérée, des troubles digestifs un peu marqués pour voir se déclencher les accidents comateux mortels. L'évolution de cette forme est généralement trop rapide pour que les accidents organiques d'hyperglycémie aient le temps de se constituer. Souvent même une tuberculose à marche rapide vient encore précipiter les événements.

Telles sont les deux formes cliniques essentielles du syndrome diabétique.

Avant d'exposer les arguments sur lesquels nous allons baser le

rôle de l'élément diabète rénal dans leur détermination, il convient, semble-t-il, d'envisager les conceptions pathogéniques qui ont été proposées à leur sujet.

Des conceptions pathogéniques concernant la détermination de la forme symptomatique du syndrome diabétique.

Or la revue de ces conceptions est vite terminée, car, à vrai dire, aucun des auteurs que nous avons lus ne donne une conception explicite du mécanisme déterminant de l'allure symptomatique d'un diabète.

Les auteurs s'accordent à quelques détails près sur la description symptomatique des deux formes cliniques essentielles du syndrome diabétique, mais aucun ne nous dit pourquoi la première forme présente l'aspect que l'on a pu lire, tandis que la seconde offre des caractères symptomatiques et évolutifs nettement différents.

L'impression qui se dégage de la lecture des différents auteurs est que, pour eux, ce qu'ils appellent le *trouble glycorégulateur* est plus accentué dans la forme consomptive que dans la forme sans dénutrition. Sans vouloir discuter ici sur la compréhension, fort vague à notre sens, de ce terme : *trouble glycorégulateur*, on peut dire que celui-ci correspond dans l'esprit de ceux qui l'emploient au trouble de l'utilisation du glucose par l'organisme (dont l'un des indices est l'augmentation de ce taux spécial de la glycémie que nous avons décrit sous le nom de *glycémie critique*).

L'accentuation du trouble de l'utilisation des hydrocarbonés serait donc, pour la plupart des diabétologues, une caractéristique importante de la forme consomptive, et l'on a bien l'impression en les lisant que, pour eux, c'est cette accentuation même qui serait l'élément déterminant de l'allure clinique spéciale à cette forme.

Or semblable conception ne nous paraît pas correspondre à la réalité des faits.

Si l'on détermine, à l'aide du repère que nous avons proposé sous le nom de *glycémie critique*, l'intensité du trouble de l'utilisation du sucre en fonction de la glycémie, (qui est l'essence même du diabète), on constate en effet que, si ce trouble est fréquemment accentué chez les diabétiques de type consomptif, *il n'y a cependant pas un*

parallélisme réel entre l'intensité du trouble basal et l'allure clinique du syndrome diabétique.

Pour apprécier l'exactitude de cette proposition il suffira au lecteur de considérer le tableau du précédent chapitre, dans lequel nous avons rapporté plusieurs observations de diabétiques ayant une glycémie critique d'un ordre de grandeur très comparable, et par suite un trouble basal sensiblement égal : or certains de ces sujets présentaient le type le plus net de diabète sans dénutrition, à évolution lente, tandis que d'autres offraient le tableau complet du diabète avec forte dénutrition et évolution rapide.

Et, pour rendre le fait encore plus perceptible au lecteur, nous opposerons les deux sujets suivants, auxquels nous faisons allusion dans notre communication au Congrès de Bordeaux (septembre 1923). Le premier était une femme de 30 ans, Ba.... qui présentait un syndrome clinique de diabète maigre très accentué. Or, chez cette malade, le trouble du métabolisme du glucose qui est à la base du diabète était relativement peu accentué, puisque sa glycémie critique était un peu inférieure à 2 grammes.

Le second sujet était un homme de 40 ans, Pr...., diabétique floride, jouissant d'une santé générale excellente. Or, ce malade avait cependant, un trouble du métabolisme du glucose beaucoup plus accentué que la précédente malade, puisque sa glycémie critique, repérée à plusieurs reprises, était de l'ordre de 3 grammes !

Si un degré élevé du trouble basal représente un élément évident de gravité d'un diabète, il ne peut donc être tenu pour le facteur déterminant de l'allure clinique que revêt le syndrome diabétique.

Et nous voici amené à discuter la conception que nous avons proposée au début de ce chapitre, et d'après laquelle *l'allure symptomatique et évolutive du syndrome clinique d'un diabète relève essentiellement de l'intensité du diabète rénal du sujet considéré.*

Des arguments qui militent en faveur du mécanisme rénal dans la détermination du syndrome clinique d'un diabète.

Le fait dont nous sommes parti pour proposer de considérer l'intensité de l'élément diabète rénal comme le facteur déterminant de l'allure clinique d'un diabète, est, rappelons-le, la coïncidence

que nous avons constatée sur plusieurs centaines de cas, d'un élément diabète rénal accentué avec un syndrome clinique du type consomptif, et d'un élément diabète rénal modéré avec un syndrome clinique de type gras.

Sans vouloir insister sur ce point, que les documents rapportés au chapitre précédent nous paraissent suffisamment mettre en lumière, nous ferons remarquer que les deux sujets dont nous venons de parler, présentaient précisément le premier un élément diabète rénal accentué (1), or, il s'agissait rappelons-le d'un diabète de type consomptif ; le second sujet, au contraire, dont le syndrome clinique répondait au type gras, présentait un élément diabète rénal à peu près nul. Le rapport de coïncidence que nous avons signalé ne nous paraît donc pas douteux.

Pour que nous puissions aller plus loin, et dire qu'il y a rapport de cause à effet entre l'intensité de l'élément diabète rénal et la forme clinique du syndrome diabétique, il faut que nous puissions expliquer, en prenant pour base la notion de l'importance de cet élément rénal, la symptomatologie et l'évolution des deux formes cliniques essentielles que revêt le syndrome diabétique.

Telle est la question à laquelle nous allons maintenant nous attacher.

Et pour simplifier notre exposé nous allons envisager le cas de deux diabétiques présentant un trouble basal de même ordre de grandeur (correspondant par exemple à une glycémie critique de 2 gr. 50 environ), mais dont l'un aurait élément diabète rénal modéré, tandis que l'autre présenterait un élément diabète rénal accentué, et nous allons montrer que le premier sujet ne peut présenter que le type symptomatique évolutif du diabète de type gras, tandis que le second a toutes les raisons de présenter un syndrome clinique de type consomptif.

Et voyons tout d'abord le cas du sujet dont le diabète rénal est peu marqué.

Supposons que la ration que reçoit ce sujet soit voisine de la ration adoptée spontanément par un adulte effectuant un travail moyen : et supposons encore que cette ration vale environ 2.000 calories, dont

1. Avec une glycémie de 2 gr. 05 la malade présentait en effet une glycosurie de 160 grammes.

la moitié, soit 1.000 calories serait fournie par des hydrocarbonés, ce qui correspond à environ 240 grammes par jour de ces substances.

Du fait de l'existence d'un état diabétique, la glycémie du sujet peut présenter des oscillations assez étendues de la glycémie. On pourra trouver par exemple le matin, 2 gr. 60 et dans la phase post-prandiale jusqu'à 3 gr. 50. Mais l'élément diabète rénal étant peu accentué, la glycosurie des vingt-quatre heures ne dépassera pas, par exemple, 20 à 30 grammes.

Sur un apport de 2.000 calories le sujet ne perdra donc que 80 à 100 calories soit un peu moins de 5 % de l'apport calorifique total, et l'on conçoit que dans ces conditions, l'équilibre de force et de matière n'étant pas compromis, le sujet n'ait aucune raison de maigrir et puisse ne pas soupçonner l'existence de son diabète. D'autant plus que la polyurie étant encore peu marquée, le malade n'éprouve qu'à un degré très modéré la soif, qui est généralement le premier symptôme qui amène les malades à s'inquiéter de leur état.

De plus l'équilibre du bilan hydrocarboné n'étant compromis que dans une faible proportion, le sujet maintiendra aisément sa glycémie au-dessus du taux critique correspondant à la quantité de radicaux gras ingérés sous forme de graisses et de protéiques, et ceci nous explique pourquoi les malades de ce type, ne présentent pas d'acétonurie. Nous sommes donc bien en présence du tableau clinique du type gras.

Et les choses pourront se maintenir ainsi pendant un temps quelquefois très long, jusqu'à ce que du fait d'un incident intercurrent : grippe, intervention chirurgicale, l'état diabétique venant à présenter une brusque poussée, l'acidose s'installe, pouvant aller jusqu'à entraîner un coma terminal, à moins que le seuil ne venant à fléchir, (comme cela peut avoir lieu, par exemple, à l'occasion d'une poussée de tuberculose), le malade se trouve dans l'éventualité que nous allons maintenant envisager.

Supposons, en effet, maintenant que le patient recevant 2.000 calories, dont la moitié lui est apportée par 240 grammes d'hydrocarbonés environ, présente un élément diabète rénal accentué : les conséquences vont être tout à fait autres que dans le cas précédent.

Du fait de l'existence de l'état diabétique, que nous avons admis être de même ordre de grandeur que chez le malade précédent, la glycémie pourra également osciller entre 2 gr. 60 et 3 gr. 50, mais

le diabète rénal étant accentué la glycosurie atteindra un chiffre élevé, par exemple 240 grammes dans les vingt-quatre heures.

Une première conséquence d'une glycosurie si intense étant une augmentation notable du volume urinaire, une soif intense ne va pas tarder à s'établir.

Par ailleurs cette glycosurie de 240 grammes correspond à une déperdition d'environ 1.000 calories : sur un apport total de 2.000 calories, 1.000 seulement vont pouvoir être utilisées par le malade : une seconde conséquence de la glycosurie (conséquence elle-même de l'intensité de l'élément diabète rénal), est donc *une rupture de l'équilibre énergétique* : celle-ci se traduit très vite par l'asthénie (qui dans certains cas peut atteindre un degré impressionnant avec une extrême rapidité), tandis que s'établit *une sensation de faim accentuée*.

Le malade s'avise-t-il d'écouter ses sollicitations, dans l'espoir de remonter la pente sur laquelle il se sent glisser, c'est exactement le résultat contraire qu'il va obtenir : s'adresse-t-il surtout aux hydrocarbonés ? les poussées de glycémie devenant plus fortes, le seuil va se déprimer davantage, et la glycosurie va augmenter dans une plus forte proportion que n'aurait pu le faire prévoir la quantité d'hydrocarbonés ajoutés à la ration. Au lieu de se combler, le déficit énergétique va donc tendre à augmenter. Pour y remédier, l'organisme se trouve donc dans l'obligation de puiser dans ses réserves en graisses et en tissus, ce dont témoignent *la perte rapide de poids et l'azoturie*.

Au déséquilibre des échanges d'énergie, s'ajoute donc le déséquilibre des échanges de matière.

Et comme, par ailleurs, le maintien de la glycémie au-dessus du taux critique qui correspond à la quantité de radicaux gras contenus dans les graisses et les protéiques attaquées par l'organisme se trouve compromis, *une acétonurie* s'installe, susceptible dans certains cas d'atteindre en quelques semaines un grand développement.

Voilà donc retrouvés, en prenant pour base l'existence d'un diabète rénal accentué, tous les éléments symptomatiques qui caractérisent le syndrome du diabète maigre.

Mais ce n'est pas tout : l'accentuation de l'élément diabète rénal permet encore de comprendre l'évolution même de ce syndrome.

Supposons que le diabétique alarmé par l'altération progressive de son état général consulte un diabétologue : celui-ci essayera de faire disparaître sa glycosurie.

Le plus souvent, il n'y parviendra pas ou s'il y parvient, ce sera au prix d'une restriction considérable des hydrocarbonés de la ration.

Dans ces conditions la déperdition d'énergie liée à la glycosurie, s'amende ou disparaît, mais les apports hydrocarbonés étant eux-mêmes le plus souvent très réduits, le poids perdu n'est pas repris et la fatigue persiste.

Ce résultat pourrait d'ailleurs être tenu pour appréciable s'il était possible de le maintenir très longtemps. Or, plus ou moins vite la modification heureuse imprimée au seuil par la restriction des hydrocarbonés va s'atténuer, (une caractéristique du diabète rénal, consistant comme nous l'avons exposé précédemment dans une plus grande fatigabilité du seuil) : peu à peu celui-ci va donc s'affaïsser, son effondrement étant encore précipité par la progression même du trouble basal.

Après une phase intermédiaire, pendant laquelle le diabétique, grâce à une restriction sévère des hydrocarbonés, peut se maintenir (sans doute avec un état général médiocre) avec une glycosurie nulle ou minime, après cette phase intermédiaire, disons-nous, la glycosurie reprend, progresse, accentue le déséquilibre des bilans d'énergie et de matière, l'acétonurie s'accroît encore, jusqu'au jour où à la faveur d'un incident généralement minime, s'installera le coma terminal.

Et l'on voit qu'il est possible d'expliquer ce fait que deux diabétiques bien qu'ayant un trouble identique de l'utilisation des hydrocarbonés, qui est l'essence même du diabète, présentent l'un un diabète de type gras, l'autre un diabète de type maigre, par ce seul fait que le premier a un élément diabète rénal peu marqué, tandis que chez le second il est très accentué.

Et ceci nous amène à cette conclusion que : *si l'intensité du trouble basal représente bien un élément de gravité d'un diabète, l'allure symptomatique et évolutive du syndrome clinique ne dépend cependant pas de l'intensité de ce trouble, mais de l'intensité du diabète rénal que présente le sujet considéré.*

Telle est la conception que nous nous proposons d'exposer du rôle du rein dans le diabète. On voit que pour nous, ce rôle est des plus importants, puisque l'allure clinique d'un diabète est plus déterminée par un phénomène d'ordre rénal que par l'intensité même du trouble du métabolisme des hydrates de carbone qui est à la base même du diabète.

Il nous reste à esquisser les principales directives d'ordre thérapeutique qui résultent des constatations que nous avons exposées au cours de ce mémoire.

Mais auparavant nous désirerions nous étendre quelque peu sur certaines questions, qui bien que se rapportant à l'objet qui nous occupe, gagnent à être envisagées en dehors du corps même du mémoire qu'elles ne pourraient qu'alourdir.

CHAPITRE V

QUESTIONS CONNEXES

1. — Du phénomène dit de tolérance et de l'action des régimes de restriction des hydrocarbonés.

II. — Du diabète rénal pur.

III. — *Du rôle de la valeur sécrétoire des reins dans le déterminisme de la gravité d'un diabète.*

IV. — *Des déductions thérapeutiques qui se dégagent des notions exposées dans ce mémoire.*

Nous nous proposons d'envisager brièvement dans ce chapitre, certaines questions, qui, pour grande que soit leur accointance avec les questions que nous avons eues en vue dans ce mémoire, gagnent, pour la clarté de l'exposition, à être traitées séparément du corps même du mémoire.

I. — Du phénomène de tolérance, et en particulier du mode d'action de la restriction des hydrocarbonés chez les diabétiques.

Supposons que trois diabétiques soient soumis à un régime identique, comprenant par exemple 200 grammes d'hydrates de carbone, et que au bout de quelques jours leur élimination glycosique s'équilibre autour des chiffres respectifs suivants :

50, 100, 200.

Cela veut dire que le bilan entre les ingesta et les egesta hydrocarbonés (pour suivre la coutume, nous faisons abstraction, dans ce calcul, des hydrocarbonés apportés par les protéiques de la ration) se solde par les gains de l'organisme en glycose qui sont respectivement de :

150 gr. 100 gr. et 0 gr.

Quand nous disons gain, nous ne préjugeons nullement de ce que l'organisme peut faire du glucose qu'il retient, et qu'il peut par exemple mettre en réserve, ou soumettre à la combustion.

Or, ce gain, en réalité, la très grande majorité des auteurs lui attribue une signification très spéciale : avec **Von Noorden**, en effet, ils disent qu'il mesure la *tolérance* du sujet aux hydrocarbonés, et par tolérance, ils sous-entendent utilisation des hydrocarbonés. Et l'interprétation du phénomène est pour eux la suivante : la quantité de sucre non éliminée représente la partie « utilisée » par l'organisme, ce qui est vrai, mais ils ajoutent : ce que l'organisme perd par l'urine, c'est la fraction qu'il est *incapable* d'utiliser, et c'est parce que non utilisable que cette fraction de glucose est éliminée. Voilà qui nous paraît contestable.

Toutes les considérations exposées dans ce mémoire, permettent de concevoir, en effet, que l'utilisation du glucose par l'organisme n'est pas le seul facteur dont dépend la tolérance, mais que celle-ci est également fonction du comportement du rein (en d'autres termes, de l'élément diabète rénal du sujet considéré).

Supposons en effet, pour reprendre un exemple que le lecteur a déjà lu, que deux diabétiques aient un trouble égal de l'utilisation du glucose, mais que leur élément diabète rénal soit très inégal : l'un et l'autre étant soumis à un régime d'une teneur identique en hydrocarbonés (150 grammes par exemple), le premier dont l'élément diabète rénal est peu marqué perdrait, par exemple, 20 grammes de sucre par l'urine dans les vingt-quatre heures, tandis que le second dont l'élément diabète rénal est très accentué perdrait 100 grammes.

On dirait donc que la tolérance du premier sujet est de : 130 grammes, tandis que celle du second est de 50 grammes.

Or cette tolérance inégale ne peut de toute évidence être considérée dans l'exemple choisi, comme étant l'expression d'une utilisation inégale du glucose par l'organisme, mais seulement comme la conséquence d'un *état rénal différent*.

On voit par là que lorsqu'une médication détermine une augmentation de la tolérance, il y a toujours lieu de se demander par quel mécanisme la médication entraîne cette augmentation.

Or, deux médications sont particulièrement susceptibles de détermi-

ner une augmentation de la tolérance : nous voulons parler *des régimes de restriction et de la médication insulinique*.

L'augmentation de la tolérance par la *cure de régime* est bien connue. Pour donner une idée du phénomène nous évoquerons les quelques exemples suivants :

1° Mad. Franc..., (M. Labbé, *le diabète sucré*, p. 7), présentait avec un régime de 322 grammes d'hydrates de carbone, une glycosurie de 300 grammes. On réduisit alors progressivement son régime à 237 grammes, puis à 137 grammes, à 117 grammes, à 110 grammes, à 97 grammes et à 51 grammes d'hydrates de carbone et l'on vit la polyurie et la glycosurie diminuer parallèlement, si bien que un peu plus de deux mois après le début du traitement la glycosurie avait complètement cessé ; la soif et les autres symptômes diabétiques avaient aussi disparu.

La ration d'hydrocarbonés fut alors portée à 95 grammes puis à 140 grammes, à 184 grammes et à 225 grammes sans que le glycosurie cessât d'être pratiquement nulle.

La « tolérance », dans cette observation, qui était de 22 grammes au début, a donc pu être amenée par la seule restriction hydrocarbonée à 225 grammes.

2° Voici un second exemple qui a trait à l'une des malades, Mad. Hyg..., dont l'observation est résumée dans le graphique V de ce mémoire. Cette malade recevant 500 grammes d'hydrocarbonés avait une glycosurie moyenne de 130 grammes.

Les hydrocarbonés furent totalement supprimés pendant huit jours, et la glycosurie devint aussitôt nulle. Les hydrocarbonés furent alors successivement portés à 20, 40, 110, 210, 285, 335 et même 610 grammes sans que la glycosurie cessât d'être pratiquement nulle.

La cure de restriction avait donc déterminé une augmentation de la tolérance qui de 370 grammes put atteindre jusqu'à 610 grammes.

3° Et voici encore un troisième exemple : Marg...Ni..., dont l'observation est résumée dans le graphique VII de ce mémoire, présentait, à un régime de 200 grammes d'hydrocarbonés, une glycosurie de 200 grammes environ.

La tolérance était donc nulle ; la restriction totale des hydrocarbonés fit tomber la glycosurie à 0 ; des hydrocarbonés furent alors

restitués, 30 grammes, puis 50 grammes sans que la glycosurie reparût.

La tolérance de nulle avait donc été amenée du fait de la restriction des hydrocarbonés à 50 grammes.

L'augmentation de la tolérance du fait de la *médication insulini-*que est encore plus marquée. Toutes les observations de diabétiques traités par l'insuline, que nous avons rapportées avec **C. Lobo-Onell** et **M. Lebert**, dans différents mémoires constituent autant d'exemples auxquels nous renvoyons le lecteur.

Voici à titre d'exemple l'une de ces observations :

Un diabétique nommé Val..., examiné à un régime qui comportait 260 grammes d'hydrocarbonés avait un débit glycosique moyen de 270 grammes. La tolérance aux hydrocarbonés (pour ne pas nous écarter de l'usage d'ailleurs critiquable, nous ne faisons pas entrer en ligne de compte les hydrocarbonés apportés par les protéiques de la ration), était donc nulle.

Sans rien changer au régime, le malade fut soumis à un traitement par l'insuline (6 de nos unités soit environ 50 unités américaines par 24 heures).

Or voici les résultats obtenus :

	Débit glycosique des 24 heures. Grammes
1 ^{er} jour d'insuline.	85,4
2 ^e — —	60
3 ^e —	47
4 ^e —	38
5 ^e —	45
6 ^e —	40
7 ^e —	26
8 ^e —	32
9 ^e —	29
10 ^e —	18
11 ^e —	15
12 ^e —	12
13 ^e —	9
14 ^e —	4,8
15 ^e —	5,9
16 ^e —	4,8
17 ^e —	6,3

Les hydrocarbonés sont alors portés à 330 grammes par vingt-quatre heures :

	Débit glycosique des 24 heures Grammes
18 ^e jour d'insuline.	6,8
19 ^e — —	7,6
20 ^e — —	7,4

Suivant la définition de **Von Noorden**, nous dirions donc que la tolérance qui était nulle au début de l'observation, a augmenté sous l'influence de l'insuline (et sans que de toute évidence l'influence du régime puisse être en rien invoquée) avec une rapidité et une intensité que l'on n'observe pas sous la seule action de la restriction des hydrocarbonés.

Dès le premier jour d'insuline, la tolérance passait en effet à 174 grammes.

Le 7^e jour, elle atteignait 234 grammes, et dès le 14^e jour, on pouvait considérer qu'elle était sensiblement égale à la totalité des hydrocarbonés ingérés, et même lui devenait supérieure, puisqu'il était possible de porter la ration à 330 grammes sans qu'apparût une glycosurie appréciable.

Si nous cherchons maintenant à préciser quel est le mécanisme de l'augmentation de la tolérance sous l'influence des deux médications que nous venons d'envisager, nous arrivons facilement à une conclusion très nette, en ce qui concerne la *médication insulinique* : dans ce cas, en effet, il n'est pas douteux que l'augmentation de la tolérance est due à la fois à une amélioration du trouble basal et à une diminution de l'élément diabète rénal.

Pour ce qui est de l'amélioration du trouble basal la chose est évidente à la lumière des constatations que nous avons exposées dans les publications auxquelles nous faisons plus haut allusion (1). Nous avons montré, en effet, que l'insuline abaisse (toutes choses étant égales du côté des graisses et des protéiques ingérés) le taux de la *glycémie critique*. Dans l'exemple choisi la glycémie critique a baissé ainsi de 3 grammes environ, avant insuline, jusqu'aux envi-

1. Voir notamment : *Bulletin de la Société de chimie biologique*, 1923, et *Bulletin Médical*, 16 mai 1923 et 7, 14, 21 juillet 1923.

rons de 1 gramme, valeur du taux critique qui caractérise les sujets normaux.

Un autre fait qui met en évidence l'action de l'insuline sur le trouble basal, est la suppression de l'*hyperglycémie alimentaire*, que nous avons étudiée dans ces mêmes publications.

Quant à l'action exercée par la médication insulinique sur l'élément rénal elle n'est pas moins nette à la lumière des considérations que nous avons exposées dans ce mémoire en étudiant l'action de l'insuline sur les rapports du seuil et de la glycémie.

Pour ce qui est du mécanisme de l'augmentation de la tolérance sous l'influence de la médication insulinique, la chose n'est donc pas douteuse : il consiste dans une modification simultanée du trouble basal, et de l'élément diabète rénal.

Les choses apparaissent comme plus complexes en ce qui concerne le mécanisme de l'augmentation de la tolérance sous l'influence de la restriction des hydrocarbonés.

Du mode d'action de la restriction des hydrocarbonés.

La restriction des hydrocarbonés augmente-t-elle la tolérance en agissant sur le facteur rénal ou sur le trouble basal?

L'action sur le facteur rénal n'est pas douteuse. Nous priions le lecteur de se rappeler tout ce que nous avons dit sur ce point en étudiant l'action de la restriction des hydrocarbonés sur le seuil, et en particulier de se reporter au graphique n° V qui expose les variations du seuil et de la glycémie chez la malade Hyg..., (dont nous venons de résumer l'observation), au cours du phénomène de l'augmentation de tolérance.

Nous avons montré dans cette étude que la restriction des hydrates de carbone ne provoque pas la chute de la glycosurie parce qu'elle fait baisser la glycémie, comme on aurait tendance à le croire, mais qu'elle provoque un rapprochement du seuil et de la glycémie, susceptible de persister, alors même que, lors de la restitution des hydrocarbonés, la glycémie s'élève au-dessus du taux qu'elle présentait au régime mixte initial.

Que dans le mécanisme de l'augmentation de la tolérance, le fac-

teur rénal joue un rôle très important, cela n'est donc pas douteux pour nous.

Dans quelle mesure le facteur trouble basal est-il susceptible d'intervenir? voilà qui prête à discussion.

La pensée des classiques à cet égard est difficile à préciser: ils disent l'augmentation de la tolérance sous l'influence de la restriction des hydrocarbonés correspond à une modification du trouble *glyco-régulateur*, du *coefficient d'utilisation des hydrocarbonés*.

Dans une certaine mesure, ces différentes expressions peuvent être considérées comme exprimant l'idée de trouble basal. Si bien que nous ne croyons pas altérer la pensée des classiques, en disant que pour eux les hydrocarbonés augmentent le trouble basal, tandis que leur restriction l'améliore.

L. Blum, qui se rallie à cette manière de voir, a proposé en 1910, de voir dans l'hyperglycémie, le facteur par l'intermédiaire duquel la teneur de la ration en hydrocarbonés est susceptible d'agir sur le trouble basal.

« La présence de quantités anormales de glucose dans les humeurs peut avoir une action défavorable sur la consommation du sucre par les tissus... l'accumulation de glucose dans les tissus entrave la dégradation du glucose, tandis qu'un taux normal favorise la destruction du sucre... »

Et à la lumière de la conception de **L. Blum**, le schéma de l'action des régimes sur le trouble basal s'établit de la façon suivante:

Les régimes restreints en hydrocarbonés qui, admet-on, font baisser la glycémie, favorisent de ce fait l'utilisation du glucose, d'où l'amélioration de la tolérance observée sous l'action des régimes.

Comme on le voit la question revient donc tout d'abord à savoir si vraiment l'hyperglycémie entrave l'utilisation du glucose, autrement dit aggrave le trouble basal, et ensuite, à supposer qu'il en soit bien ainsi, si réellement la restriction des hydrocarbonés supprime bien d'une façon constante l'hyperglycémie.

Telles sont les deux questions que nous allons envisager.

* !
* *!

Et tout d'abord, l'hyperglycémie aggrave-t-elle le trouble basal?

Dans cette conception le facteur primordial de l'aggravation du trouble basal serait donc l'hyperglycémie elle-même.

Avant d'envisager de près la question, nous croyons utile de rappeler certains faits qui vont permettre de situer plus exactement la portée du problème.

Depuis que les cliniciens connaissent l'existence de l'hyperglycémie dans le diabète, leur attention a été captée exclusivement par les répercussions fâcheuses de l'augmentation du glucose sanguin : pour eux l'hyperglycémie représente le facteur pathogénique principal de l'allure symptomatique et évolutive d'un diabète.

En 1913, **L. Ambard** proposait une hypothèse, étayée par les constatations ultérieures de **H. Chabanier** (1919), développée par ces auteurs dans le rapport au Congrès de Strasbourg (1921), et qui envisageait sous un jour nouveau le rôle de l'hyperglycémie : la glycémie était considérée par ces auteurs comme un facteur de la consommation du glucose par l'organisme. Et si le diabétique élève le taux de sa glycémie, c'était, disaient-ils, pour « compenser » la diminution de sa capacité de combustion du sucre en fonction de la glycémie.

Dans cette conception, le rôle de l'hyperglycémie chez le diabétique serait donc comparable à celui de l'hyperazotémie chez le néphritique.

On se rappelle, en effet, que **Widal** a montré que le néphritique élève le taux de son azotémie pour compenser le trouble de la sécrétion de ses reins : tandis qu'un sujet normal pour éliminer la vingtaine de grammes d'urée qu'il fabrique a besoin d'une azotémie de 0 gr. 30 seulement, un sujet néphritique a besoin pour éliminer la même quantité d'urée d'une azotémie plus élevée, 0 gr. 80 par exemple. Ayant réalisé ce taux, il compense sa lésion, et présente une « élimination » comparable à celle d'un sujet normal.

Or, pour le diabétique, les choses se passeraient d'une manière analogue, dans la conception de **L. Ambard**.

Tandis que pour consommer une quantité donnée de sucre un sujet normal a besoin seulement d'une glycémie de 1 gramme, un diabétique, pour consommer la même quantité aura besoin par exemple d'une glycémie de 3 grammes : réalisant ce taux d'hyperglycémie, le diabétique « *compense* » son trouble de l'utilisation des hydrocarbonés et présente une consommation de sucre comparable à celle d'un sujet normal.

Est-ce à dire que ce mécanisme physiologiquement utile ne puisse avoir par ailleurs des répercussions fâcheuses ?

Assurément non et jamais l'hypothèse que nous venons d'exposer n'a contenu la négation de cette possibilité, pas plus que **Widal** n'a jamais dit que, si le fait pour un néphrétique d'avoir une hyperazotémie de 0 gr. 80 représente un fait utile, ce même fait soit incapable d'avoir par ailleurs, de fâcheuses répercussions.

Or, il n'est pas douteux que l'hyperglycémie peut être à l'origine de nombreuses manifestations ou complications du diabète, mais en particulier peut-on dire avec **L. Blum**, que l'hyperglycémie agit sur le trouble basal pour l'aggraver ? Telle est la question importante que nous allons chercher à élucider.

Pour bien préciser la vraie signification de la conception de **L. Blum**, nous croyons utile d'attirer l'attention du lecteur sur la conséquence importante qu'elle comporte : si l'hyperglycémie aggrave le trouble basal, on doit s'attendre à voir chez un diabétique donné le trouble basal augmenter du fait de l'hyperglycémie ; cette augmentation du trouble basal entraîne à son tour une nouvelle augmentation de la glycémie, qui à son tour déclenche une nouvelle aggravation du trouble basal, etc.

Le diabétique se trouve donc pris dans un cercle vicieux, et si l'hypothèse de **Blum** était exacte, on devrait donc s'attendre à voir l'évolution d'un diabète être d'autant plus rapide que la glycémie est plus élevée.

Or, cette conséquence de l'hypothèse de **Blum** n'est déjà pas confirmée par les faits. Nous avons vu, en effet, des diabétiques répondant au type gras présenter pendant plusieurs années des taux de glycémie de l'ordre de 3 à 4 grammes, sans que l'évolution de leur trouble basal en parût précipitée.

Tandis que chez d'autres, nous avons vu le trouble basal évoluer avec rapidité à partir, cependant, de taux de glycémie beaucoup plus faibles.

Pour reprendre la comparaison avec l'hyperazotémie, il ne serait pas davantage exact de dire que c'est l'hyperazotémie même, qui est le facteur essentiel des progrès de l'insuffisance fonctionnelle de reins chez un néphritique.

Nous tenons d'ailleurs à bien faire observer qu'en soi, l'hypothèse

d'un rôle de l'hyperglycémie sur le trouble basal, ne contient rien qui ne puisse être tenu pour vraisemblable : il est possible, en effet, qu'un pancréas fait pour vivre au contact d'un sang qui renferme 1 gramme de sucre par litre, puisse s'altérer au même titre que les autres organes quand le sang qui le traverse contient par exemple 3 grammes par litre, tout comme il est possible que les reins, normalement adaptés pour fonctionner sous un taux d'azotémie de 0 gr. 30 environ, puissent être sensibles à une glycémie de 1 gramme.

Tout cela est possible assurément. Mais, dans quelle mesure peut-on considérer que les choses se passent ainsi, c'est ce que nous allons maintenant envisager.

Or trois ordres d'expériences servent de base à la conception d'une action nocive de l'hyperglycémie sur le trouble basal. Ce sont, d'une part les expériences d'**Allen**, celles de **L. Blum**, **Schmid** et **Schwab**, et enfin celles de **L. Ambard**, **Schmid** et **Arnovlyevitch**.

Les plus anciennes sont celles d'**Allen** (1). Une expérience d'**Allen** est volontiers considérée comme cruciale. **Allen** dépancréate partiellement un chien. Si celui-ci est nourri à la viande il ne se passe rien, si l'on vient à substituer à la viande des hydrocarbonés la glycosurie s'installe, et (c'est là que réside l'intérêt de l'expérience) persiste alors même que l'animal est remis à la viande, et celui-ci dépérit.

En d'autres termes, **Allen** créait par la dépancréatation incomplète, un diabète qui, dans une certaine mesure, peut être homologué au diabète gras humain, qu'il transformait en un diabète de type maigre par l'ingestion d'hydrocarbonés.

Allen en concluait que le régime riche en hydrates de carbone avait altéré ce qui restait de pancréas.

Nous sommes volontiers d'accord avec **L. Blum** quand il dit que, dans l'espèce, le glucose s'est conduit comme un véritable toxique, mais il est vraiment impossible d'invoquer un rôle de l'hyperglycémie, celle-ci n'ayant pas été repérée dans l'expérience d'**Allen**. L'expérience d'**Allen** est donc à reprendre dans des conditions de précision négligées par l'auteur américain : c'est ce que nous faisons actuellement. Mais à vrai dire la transformation de l'allure symptomatique et évolutive du diabète ne peut, en elle-même, être tenue pour

1. M. ALLEN. Experimental studies in diabetes. *The american Journal of the medical Sciences*, décembre 1920.

l'indice formel d'un accroissement du trouble basal. Tout comme dans le cas du diabète humain, la transformation symptomatique du diabète observée dans l'expérience d'**Allen**, peut, en effet, être entièrement expliquée sans que l'on ait besoin de faire intervenir le trouble basal.

On peut dire, en effet, que le chien soumis à un régime de viande fabrique bien du glucose aux dépens des protéiques ingérés, mais que ce glucose entrant en circulation beaucoup moins vite que dans le cas où il provient directement de la digestion d'aliments hydrocarbonés, les variations de la glycémie dans le nyctémère demeurent peu marquées, d'où faible fatigue du seuil qui résiste aisément.

Au contraire, quand l'animal est soumis au régime hydrocarboné, les variations de la glycémie deviennent accentuées, et tiraillent le seuil qui s'effondre, et de même que dans le diabète consomptif humain, se relève difficilement quand on vient à restreindre à nouveau les hydrocarbonés. De plus, la glycosurie compromettant l'équilibre énergétique de l'animal, celui-ci, ayant recours à ses réserves, dépérit, tout comme, encore une fois, dans le diabète consomptif humain.

Il est possible, on le voit, d'expliquer toute l'expérience d'**Allen** sans avoir besoin de faire intervenir la notion du trouble basal. Nous ne prétendons d'ailleurs nullement que notre interprétation soit seule à être vraie, mais en l'absence de données plus décisives, nous considérons jusqu'à preuve du contraire que notre opinion est aussi valable que celle d'**Allen**.

Les faits rapportés par **L. Blum, Schmid, et Schwab** (1) se prêtent mieux à la discussion : ils ne présentent pas, en effet, la lacune que nous venons de trouver dans l'expérience d'**Allen**, les auteurs ayant dosé la glycémie.

L'expérience rapportée par ces auteurs est la suivante : ils ont suralimenté un chien qu'ils avaient dépancréaté (200 à 300 grammes de saccharose par jour) : trois jours après l'institution de cette ration une glycosurie intense s'installe et en même temps une acétonurie très nette fait son apparition.

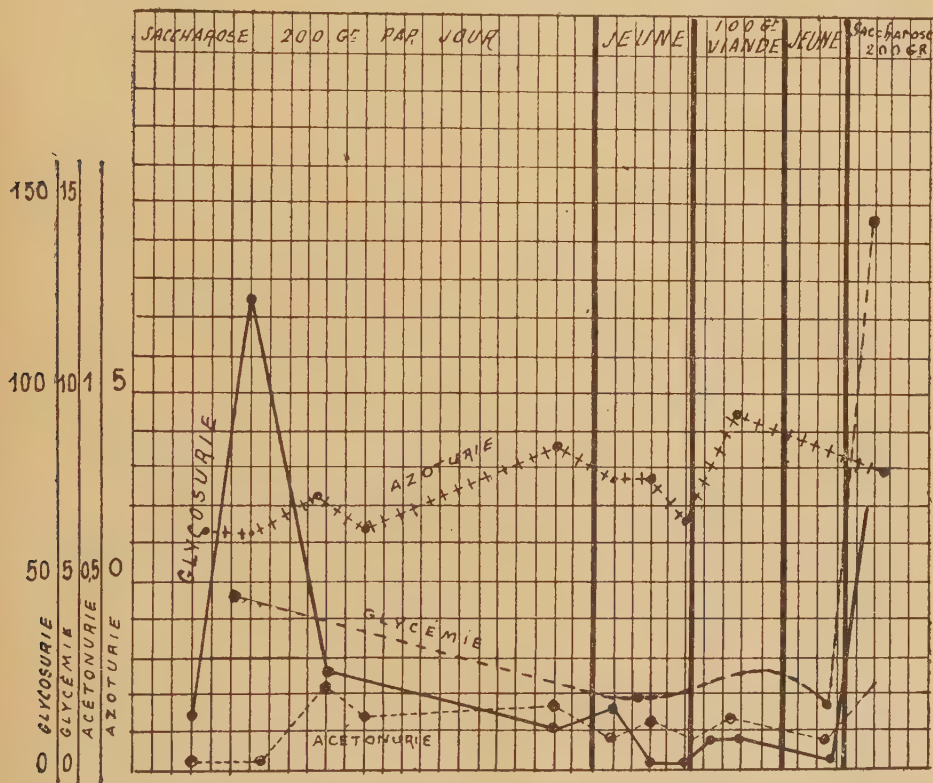
Au contraire la suppression du sucre est suivie d'une disparition

1. **L. BLUM, SCHMID et SCHWAB.** L'action toxique de l'hyperglycémie. XV^e Congrès de médecine, Strasbourg 1921, t. II, page 127.

de la glycosurie et simultanément d'une régression sensible de l'acétonurie ; l'ingestion de viande augmente à la fois l'acétonurie et la glycosurie, qu'un nouveau jour de jeûne fait abaisser.

Une nouvelle administration d'hydrates de carbone produit une glycosurie intense avec une acétonurie qui atteint ses chiffres les plus élevés.

Les auteurs ajoutent : « Entre la glycémie et l'acétonurie il y a un



Graphique XXV. — D'après Blum, Schmid et Schwab.

parallélisme prononcé : les deux suivent une courbe identique : l'augmentation de la glycémie est accompagnée d'une augmentation de l'acétonurie, et inversement la chute de la glycémie d'une régression de l'acétonurie. »

Et les auteurs concluent : « Il résulte de ces faits qu'une accumulation de glucose dans les tissus non seulement ne favorise pas, mais

entrave la dégradation des acides gras. Or, si nous admettons — et c'est la doctrine actuellement admise — que l'acétonurie constitue un test de la consommation du sucre, nos expériences nous obligent à conclure que la présence d'un excès de glucose agit défavorablement sur la consommation du sucre. »

Telle est l'expérience de **L. Blum, Schmid et Schwab**. Pour faciliter au lecteur la lecture de la discussion qui va suivre, nous reproduisons (voir graphique XXV) le schéma même donné par les auteurs.

Dans ce schéma nous voyons un premier fait assez important à noter. Les auteurs disent : il y a parallélisme entre la glycémie et l'acétonurie.

Or, à moins que le schéma ne renferme une simple erreur matérielle, c'est le contraire que nous voyons indiqué par ce schéma, au moins dans la première période de suralimentation par le saccharose. Nous voyons bien dans cette période l'acétonurie augmenter, mais en même temps, nous voyons la glycémie tomber de près de 5 grammes à environ 2 grammes.

Les phénomènes suivraient donc la marche indiquée par **L. Ambard et H. Chabanier**, et dans la propre expérience de **Blum** nous ne retrouvons pas le parallélisme qu'il cherche à mettre en évidence.

D'ailleurs, quand bien même la glycémie au lieu de diminuer aurait augmenté, cela ne serait pas encore un argument formel, comme nous allons essayer de le montrer :

Pour nous, en donnant 200 grammes de saccharose, on a, tout comme dans l'expérience d'**Allen**, fait tomber le seuil, et, du fait de la glycosurie ainsi déclenchée, rompu l'équilibre énergétique du patient, lequel a dû emprunter à ses propres tissus l'énergie déficiente (la courbe de l'azoturie atteste de l'existence de cet emprunt, qui s'explique ainsi de la même façon que chez l'homme atteint de diabète consomptif). Plus le régime sucré était maintenu, plus l'autophagie tendait ainsi à s'accroître : la quantité de radicaux gras libérés par les graisses et les protéiques allant en augmentant, le chiffre du taux critique devait donc s'élever, et même si la glycémie, au lieu de s'abaisser, s'était elle-même élevée, l'acétonurie aurait été en droit d'augmenter, sans que cela fût le moins du monde contraire à la doctrine d'après laquelle la combustion du sucre est fonction chez un

sujet donné, du taux de la glycémie. L'expérience de **L. Blum** peut donc être interprétée tout autrement qu'elle ne l'a été par son auteur.

Par ailleurs, **L. Blum** insiste sur l'action nocive que l'hyperglycémie a exercée sur l'organisme du chien. Celui-ci présenta ainsi lorsque la glycémie atteignit le chiffre de 14 ‰, une extrême débilité et des convulsions. Il y a là un fait extrêmement intéressant, qui n'implique nullement une action de l'hyperglycémie sur la combustion du sucre, et qui peut s'expliquer par la seule hyperconcentration des humeurs en glucose.

Au surplus, il est parfaitement possible que la fonction pancréatique soit au même degré que les diverses autres, inhibée par cette formidable hyperconcentration des humeurs. Tout cela est possible nous devons seulement dire que dans les deux cas où en clinique nous avons été amenés à observer des glycémies de 10 et 13 grammes les conditions de notre observation n'étaient pas telles que nous puissions tirer quelques conclusions concernant la combustion de sucre concomitante.

Il nous reste à envisager les faits rapportés par **L. Ambard, Schmid et Arnovlyevitch** (1).

Beaucoup plus délicats d'interprétation, ils nous paraissent cependant mettre en évidence une influence réelle de l'hyperglycémie sur la combustion du sucre.

Voici l'une des expériences de ces auteurs : « A un animal à l'état de veille, injectons 6 grammes de glucose. Le premier effet est une augmentation de l'élimination de CO_2 ; ensuite cette hyperproduction de CO_2 présente un plateau, puis elle décroît et bientôt les échanges redeviennent normaux.

Dès ce retour à la normale, dosons la glycémie ; elle peut encore dépasser 2 et même 2 gr. 50 ‰. »

Sans vouloir insister ici, sur les considérations très importantes qui ont guidé les auteurs, voici quelles sont leurs conclusions.

Si la combustion en fonction de la glycémie restait constante au cours de l'expérience, on devrait trouver au moment où les échanges de CO_2 ont repris la même valeur qu'à son début une glycémie nor-

1. **L. AMBARD, SCHMID et ARNOVLYEVITCH.** Applications des lois des diastases à la combustion du glucose chez le sujet sain et chez le diabétique. *La Presse Médicale*, 3 septembre 1921.

male : or, ici elle était de beaucoup supérieure. C'est donc que le pouvoir d'utilisation du sucre en fonction de la glycémie (**Ambard** dit : « la sécrétion de l'insuline par le pancréas ») a été abaissé par cette hyperglycémie même.

Ces expériences sont très intéressantes car il est possible de les interpréter en admettant que l'hyperglycémie peut, ne serait-ce que d'une manière fugace, agir sur le trouble basal pour l'accroître (1).

Mais même en admettant cette interprétation on peut encore se demander dans quelle mesure ce mécanisme joue effectivement au cours des variations de régime chez un diabétique.

*
**

Pour que l'on puisse dire, en effet, que les régimes pauvres en hydrocarbonés augmentent la tolérance par l'intermédiaire de modifications de l'insulinémie liées à l'hypoglycémie, il faudrait en effet que l'effet régulier de la restriction des hydrocarbonés fût une diminution de la glycémie : or, ce n'est pas du tout ce que l'on observe. A cet égard nous renverrons le lecteur à l'expérience de **Lépine**, à l'observation de **Joslin**, et aux observations de **H. Chabanier**, **M. Lebert** et **C. Lobo-Onell**, auxquelles il a été fait allusion dans le deuxième chapitre de ce mémoire, et où la restriction des hydrocarbonés n'a pas provoqué de chute de la glycémie. *De plus il est intéressant de noter que les effets médiats de la restriction des hydro-*

1. On peut se demander si en réalité le phénomène ne pourrait pas s'interpréter autrement que par un arrêt de la sécrétion de l'insuline par l'hyperglycémie. On peut admettre, nous semble-t-il, que chez un sujet donné, surtout loin d'un repas, la sécrétion endopancréatique est sensiblement constante et par conséquent l'insulinémie constante. On introduit brusquement du glucose dans l'organisme : la glycémie augmente, d'où augmentation de CO_2 éliminé. Ne peut-on admettre que dans cette opération diastatique une quantité plus grande d'insuline ayant été immobilisée, ou modifiée sous une forme quelconque, que dans la phase précédant l'injection de glucose, l'insulinémie s'est trouvée très diminuée alors que la glycémie était encore de 2 grammes ce qui expliquerait la diminution de la combustion du sucre et sans qu'il soit nécessaire d'invoquer (pour expliquer cette diminution d'insulinémie) une diminution de la sécrétion de l'insuline du fait de l'hyperglycémie. Il s'agirait donc, dans l'hypothèse que nous suggérons, d'un épuisement momentané de la quantité d'insuline en circulation et non d'un arrêt de la sécrétion insulinique. Notons que le deuxième exemple de **AMBARD** et ses collaborateurs peut s'expliquer à notre sens aussi clairement à la lumière de l'interprétation que nous venons d'exposer.

carbonés sur l'augmentation de la tolérance peuvent s'observer même dans les cas où la glycémie ne s'est pas modifiée sensiblement ou même s'est accrue pendant la cure de restriction.

Nous ferons encore remarquer que le même fait peut s'observer chez les sujets dont on accroît la tolérance par l'insuline, et dont l'augmentation de tolérance persiste après arrêt de l'insuline : chez certains de ces sujets, en effet, la glycémie baisse peu ou pas pendant la cure d'insuline. Il nous est donc difficile d'admettre actuellement que les résultats éloignés obtenus par la restriction des hydrates de carbone, aussi bien que ceux observés à la suite d'un traitement insulinique, ont comme mécanisme univoque l'abaissement de la glycémie.

Mais laissons de côté jusqu'à arguments plus décisifs le rôle possible de l'hyperglycémie et voyons si réellement la restriction des hydrocarbonés produit une amélioration du trouble basal, le mécanisme de cette amélioration restant à préciser.

Or, voici ce qu'ont observé à cet égard **H. Chabanier**, **C. Lobo-Onell** et **M. Lebert**. Ces auteurs ont eu l'occasion d'étudier surtout des cas chroniques dans lesquels le trouble basal évoluait peu ou pas.

Or dans ces cas, ils ont constaté que la restriction même absolue des hydrocarbonés ne modifiait pas le taux critique, recherché en se plaçant dans des conditions aussi comparables que possible en ce qui concerne les échanges de graisses et de protéiques (1).

Nous évoquerons seulement ici l'une de leurs observations dont il a été question dans ce mémoire lorsque nous avons étudié l'action des apports hydrocarbonés sur l'élément diabète rénal, toutes choses restant égales en ce qui concerne le trouble basal.

Or dans cette observation la glycémie critique qui, alors que la malade recevait 500 grammes d'hydrocarbonés était de 1 gr. 30 environ, a présenté à plusieurs reprises la même valeur pendant la phase où la malade était totalement privée d'hydrocarbonés.

Sans être formels, les auteurs en ont conclu que la restriction des hydrocarbonés pouvait être sans influence sur le trouble basal.

1. **H. CHABANIER**, **M. LEBERT** et **C. LOBO-ONELL**. Du mode d'action des régimes restreints en hydrates de carbone chez les diabétiques. Société Française d'Urologie, juin 1921 ; *Bulletin Médical*, 20 juillet 1921, et Congrès de Strasbourg, t. II, p. 134.

Il peut en être différemment dans les cas que l'on peut qualifier d'aigus, et dans lesquels étant donné les variations assez rapides que présente spontanément le trouble basal, il est difficile de parler d'une action de la restriction des hydrocarbonés sur ce trouble basal. L'observation suivante de **H. Chabanier** et de **M. Lebert** en est un exemple :

Il s'agit d'un homme d'une cinquantaine d'années qui le 23 septembre 1924 a reçu un traumatisme violent dans la région épigastrique. Dès le lendemain s'installaient tous les symptômes du diabète : polyurie intense (plusieurs litres), polydypsie; en même temps fatigue accentuée qui alla en progressant, tandis que le malade maigrissait (amaigrissement de 13 kilos en deux mois). Peu à peu cependant ces différents symptômes s'amendèrent et l'on peut dire que lorsque nous avons vu le malade pour la première fois, à la fin de décembre, la maladie était en voie d'amélioration spontanée.

Le malade était alors soumis à un régime de restriction seulement qualitative.

La glycémie critique était de 2 gr. 50 à ce régime. Nous avons soumis alors le malade à un régime de restriction complète des hydrocarbonés; après plusieurs jours de ce régime la glycémie critique n'était plus que de 1 gr. 40 environ. Il y a donc eu une amélioration marquée du trouble basal concomitante de la restriction sévère des hydrocarbonés. Il est fort possible qu'il y ait là plus qu'une simple coïncidence, mais comment interprétera-t-on alors les cas dans lesquels la restriction absolue des hydrocarbonés a coïncidé au contraire avec une aggravation du trouble basal?

Nous tenons d'ailleurs à bien préciser que nous ne disons nullement qu'il n'y a pas des cas où la restriction des hydrocarbonés est susceptible d'avoir une action favorable sur le trouble basal, nous disons seulement que jusqu'à ce jour les faits apportés par les divers auteurs, et ceux mêmes que nous avons observés, ne mettent pas en évidence d'une manière formelle une semblable action.

Et nous croyons volontiers, que si l'augmentation de la tolérance rapide et accentuée que l'on observe sous l'influence de la médication insulinique reconnaît un double mécanisme : une action accentuée à la fois sur le trouble basal et sur l'élément diabète rénal, l'augmentation de la tolérance que l'on observe au cours de la restriction des

hydrocarbonés, reconnaît essentiellement comme facteur, une modification de l'élément diabète rénal et accessoirement (et certainement pas d'une manière constante) une amélioration du trouble basal.

II. — Remarques à propos du diabète rénal pur.

On sait que l'on entend en clinique sous ce nom un syndrome caractérisé par la présence d'une glycosurie sans que la glycémie soit cependant de l'ordre de grandeur de celles que l'on observe chez les diabétiques vrais.

Nous avons vu que tout le monde est d'accord pour admettre que ce syndrome a pour base une modification d'ordre rénal et nous avons montré que pour nous, cette modification rénale consiste non pas exactement dans un abaissement pur et simple du seuil de la glycosurie (celui-ci étant toujours inférieur à la glycémie, même chez les sujets strictement normaux, il n'est pas possible, en effet de parler purement et simplement d'un abaissement du seuil), mais dans une dépressivité spéciale du seuil sous l'influence des variations nycthémériques de la glycémie, dépressivité qui aboutit à l'inaptitude du seuil à suivre les variations cependant peu marquées de la glycémie.

Nous avons insisté à plusieurs reprises sur ces différents points et n'y reviendrons pas. Nous voudrions nous borner ici à poser une question que soulève notamment une observation de **Weill-Hallé** et de **H. Chabanier** (1), à savoir les rapports du diabète rénal pur et du diabète vrai.

Voici le résumé de cette observation :

Le patient Jacques M..., est né le 23 octobre 1905. Vers l'âge de 4 ans un examen d'urine effectué par hasard, montra l'existence d'une glycosurie de 3 à 4 grammes par litre, sans aucun autre phénomène morbide concomitant.

Depuis lors il a été suivi avec la plus grande régularité, les urines étant examinées à intervalles réguliers : la glycosurie demeura à peu près stationnaire évoluant entre 5 et 10 grammes par litre, s'avan-

1. B. WEILL-HALLÉ et H. CHABANIER. Remarques sur la glycosurie de l'enfant.
II^e Congrès de pédiatrie. Paris, 10-12 juillet 1922.

çant quelquefois jusqu'à 20 ‰ et même 27 ‰ dans une analyse qui date de 1912.

Devant ces constatations, les divers médecins qui eurent l'occasion de l'examiner en Hollande, pays natal du jeune malade, portèrent un pronostic fatal.

Et cependant l'enfant ne présentait pas à proprement parler de symptômes morbides et surtout de symptômes de diabète.

La seule particularité que l'on pouvait observer chez lui était un ralentissement très marqué de la croissance : l'enfant était beaucoup moins développé que ses deux frères dont nous parlerons plus loin. Alors qu'il n'y avait entre eux et lui qu'une différence d'âge de deux ans et un an, notre petit malade semblait de cinq à six ans plus jeune.

C'est aussi l'impression que donnait l'enfant lorsque les auteurs ont été amenés à l'examiner pour la première fois en octobre 1921.

Alors âgé de 16 ans, il en paraissait au plus 12, et un contraste frappant existait entre lui et ses deux frères, Maurice âgé de 18 ans, et Walter âgé de 17 ans, grands garçons à la carrure athlétique, et dans un superbe état de développement. Par ailleurs, on ne trouvait pas chez les jeunes M..., à proprement parler de localisations morbides ; les différents organes paraissaient cliniquement normaux. Seul, l'état général laissait à désirer : l'enfant était sans entrain, n'éprouvait pas plus de goût à jouer qu'à travailler. Le poids était de 42 kilos.

Un examen d'urine montra l'existence d'une glycosurie de 18 grammes par litre, l'enfant étant à un régime presque totalement anhydrocarboné, et les corps cétoniques étaient en quantité normale. A un régime de 200 grammes d'hydrocarbonés la glycosurie dépassait 40 grammes et atteignit jusqu'à 56 grammes !

La recherche de la glycémie critique donna un chiffre de 0,9 : par suite l'utilisation du glucose en fonction de la glycémie pouvait être considérée comme étant d'un ordre de grandeur comparable à celui d'un sujet normal.

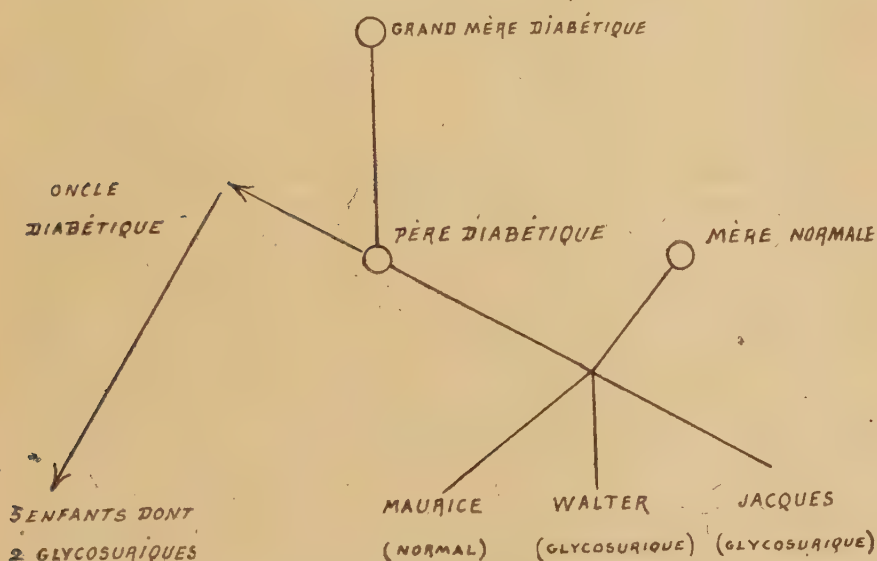
De toute évidence, nous étions donc en présence d'un diabète rénal pur.

Avant d'aborder le point intéressant de cette observation, nous signalerons encore que depuis octobre 1921 le jeune H..., a été soumis à un régime riche en hydrocarbonés, et que depuis cette date

sa croissance s'est brusquement déclenchée. En un an, il a grandi de 5 centimètres, a gagné 6 kilos, et son aspect est complètement modifié.

Or, l'hérédité de l'enfant est intéressante à noter.

Tout d'abord le jeune Jacques M..., a deux frères : l'ainé Maurice, plus âgé de deux ans est un superbe garçon qui n'a jamais présenté de glycosurie ; le second Walter est également très bien développé et cependant il présente du sucre depuis l'âge de 5 ans (3 à 4 ‰). Il n'y a donc que Jacques qui ait présenté de la glycosurie.



Graphique XXVI.

La mère de Jacques M..., est bien portante ; elle n'a jamais présenté de sucre et n'a pas connaissance qu'il y en ait jamais eu chez ses parents. Par contre le père de Jacques M..., était grand diabétique, et est mort de tuberculose compliquant son diabète. La grand-mère paternelle est morte de diabète. Le frère aîné du père était diabétique et deux de ses enfants sur cinq présentèrent, pendant environ dix ans, une glycosurie d'environ 10 grammes qui a disparu sans régime et sans que leur développement ait été entravé.

L'hérédité des jeunes M..., est résumée dans le tableau XXVI,

Comme on le voit la famille paternelle de Jacques M..., presque tout entière, a présenté des glycosuries, dont la gravité paraît avoir été en s'atténuant, les parents et grands-parents ayant présenté un diabète véritable tandis que les enfants ont présenté des glycosuries rentrant dans le type du diabète rénal pur.

Cette observation est intéressante et soulève diverses questions plus qu'elle ne les résout.

Et tout d'abord, nous voyons comme nous venons de le dire, trois générations présentent des glycosuries qui à la troisième génération s'atténuent considérablement puisque pour les deux cousins de Jacques M..., on sait déjà que tout s'est borné à un diabète rénal pur, sans participation d'un diabète vrai.

On peut donc se demander déjà si cette existence du syndrome du type diabète rénal pur est fortuite, ou bien si elle ne peut être considérée réellement comme la trace héréditaire du diabète des générations antérieures. Il est intéressant dans ce cas, de noter que, dans cette dernière hypothèse ce serait la sensibilité du seuil qui, semble-t-il, se transmettrait, plutôt que le trouble basal lui-même.

Nous le répétons, il n'y a là qu'une simple hypothèse, car il n'est pas douteux que dans certains cas le diabète rénal pur existe chez des sujets dont les ascendants ne semblent pas avoir présenté de diabète vrai. L'observation de cas analogues à celui que nous venons de relater permettra vraisemblablement de jeter quelque lumière sur cette question.

Mais, une autre question se pose encore: nous venons de voir que chez les deux cousins de Jacques M..., tout s'est borné à un diabète rénal pur. Chez Jacques M..., et son frère Walter, il semble en être de même, mais pour l'instant la glycosurie persiste toujours et l'on peut se demander encore, si un jour ou l'autre, à cette première phase de diabète rénal pur, ne succédera pas une phase de diabète vrai.

Ce qui incite à se poser cette question c'est cette constatation que nous avons faite à plusieurs reprises d'un diabète vrai ayant succédé à une glycosurie qui, étant donné son évolution, pouvait être considérée comme relevant d'un diabète rénal pur.

L'observation suivante est un exemple de ce genre d'évolution.

M. de la Bouil..., est observé depuis son enfance par le

Dr Mérigot de Tréigny pour une glycosurie qui remonte à l'âge de 7 ans.

Il s'agit également d'une glycosurie familiale, une sœur du sujet présentant également de la glycosurie depuis l'âge de 4 ans, mais moins marquée (moins de 10 grammes).

M. Lereboullet a eu l'occasion d'observer le frère et la sœur à plusieurs reprises, et la glycosurie mise à part, n'a pas observé de signes véritables de diabète.

Et cependant la glycosurie chez **M. de la Bouil...**, est assez abondante : même à un régime peu riche en hydrocarbonés elle atteint 40 grammes au régime mixte courant, et le sujet étant observé le matin à jeun, nous avons trouvé une glycosurie qui ramenée à vingt-quatre heures était de 90 grammes.

Le frère et la sœur ont eu une croissance normale. Lors de la déclaration de la guerre **M. de la Bouil...**, qui avait 21 ans s'est engagé et a fait toute la campagne sans éprouver le moindre trouble.

Nous l'avons examiné avec **M. Lebert** en octobre 1920 : c'était un homme très bien développé, grand, à carrure d'athlète, en parfait état de santé.

Au régime mixte courant, le sujet présentait le matin à jeun une glycémie du plasma de 1,32, chiffre plutôt élevé.

La glycémie critique fut de 1,15 chiffre qui indique l'existence d'un état diabétique sans doute léger, mais net.

Dans ce cas il existait donc non seulement un élément diabète rénal pur, mais encore un trouble basal certain.

Il est vraisemblable que ce trouble basal est venu seulement récemment se greffer sur le diabète rénal pur qui existait depuis l'enfance.

Quels sont donc les rapports qui existent au point de vue chronologique : entre le diabète rénal pur et le diabète vrai ? Telle est la question que nous paraît soulever notre deuxième observation.

En définitive les deux observations auxquelles nous venons de faire allusion nous semblent poser un double problème, concernant les rapports du diabète rénal pur avec le diabète vrai, problème auquel les observations actuellement publiées de diabète rénal pur ne permettent pas encore d'apporter une réponse satisfaisante.

III. — Du rôle de la valeur sécrétoire des reins, dans le déterminisme de la gravité d'un diabète.

En exposant la technique de détermination dite indirecte du seuil, au premier chapitre de ce mémoire, nous avons vu que l'excès sur le seuil, lequel règle la sécrétion du glucose par le rein, est donné par l'égalité suivante :

Glycémie — seuil = $K \sqrt{D}$ dans laquelle D représente le débit glycosique contemporain de la glycérine, ramené à vingt-quatre heures, et recalculé en fonction d'une concentration étalon de 75 ‰, et K la constante uréo-sécrétoire du sujet considéré.

A glycémie égale et à seuil égal (et par suite à égalité d'excès sur le seuil) un diabétique ayant une constante de 0,070 aura donc un débit glycosique quatre fois plus fort qu'un sujet ayant une constante de 0,140, soit donc simplement deux fois plus fort.

L'on conçoit par suite, que dans certains cas le fait d'avoir une mauvaise constante, c'est-à-dire, un rendement sécrétoire des reins mauvais puisse être une chose favorable en facilitant la réduction de la glycosurie, tandis qu'inversement une bonne constante, c'est-à-dire un rendement sécrétoire des reins normal ou voisin de la normale, puisse se constituer un facteur de gravité, en augmentant, chez un sujet à seuil déjà abaissé, l'intensité de la glycosurie.

Ambard et Lux ont rapporté quatre observations de diabétiques chez lesquels ils ont repéré la constante uréo-sécrétoire. (Voir **Ambard et H. Chabanier**. Rapport au Congrès de Strasbourg 1921, page 189.) Il est intéressant de noter que dans cette série la bénignité des diabètes est en fonction directe de la mauvaise qualité de la constante.

« La coïncidence est frappante, mais à notre avis on ne doit pas s'en exagérer l'importance.

Nous pensons que chez un malade dont le trouble basal est accentué une mauvaise constante ne sera que de peu de secours pour réduire la glycosurie.

Avec une mauvaise constante, le seuil n'a qu'à s'abaisser davan-

tage et le bénéfice que le malade aurait pu tirer de sa constante est perdu par l'abaissement du seuil (1) ».

En définitive, nous pouvons retenir que le fait d'avoir un rein sécrétant mal peut constituer un élément favorable pour l'évolution d'un diabète, mais que les effets favorables d'une mauvaise constante sont facilement neutralisés par ceux d'un diabète rénal quelque peu accentué.

IV. — Déductions thérapeutiques.

Nous n'avons nullement l'intention d'envisager ici dans son ensemble la question de la thérapeutique du diabète. Nous voulons seulement mettre en évidence les notions essentielles qui se dégagent de l'étude que nous venons de faire du rôle du rein dans le diabète.

Le premier point qui nous paraît ressortir avec évidence, est qu'il y aura toujours intérêt à chercher à diminuer l'intensité de l'élément diabète rénal.

Nous avons vu qu'un moyen d'agir sur cet élément était la restriction des hydrocarbonés.

Chez les diabétiques de type gras, dont le diabète rénal est généralement peu marqué, une restriction le plus souvent modérée suffit à provoquer l'accolement du seuil à la glycémie : dans ces cas la ration étant diminuée dans une faible mesure le sujet sera non seulement aglycosurique, mais son équilibre de matière et d'énergie n'étant pas compromis d'une manière appréciable, on pourra s'en tenir à cette médication.

Il n'en est pas de même chez les sujets ayant un élément diabète rénal accentué : leur seuil étant beaucoup moins sensible à la restriction des hydrocarbonés, celle-ci aura besoin (si l'on veut obtenir la suppression totale de la glycosurie) d'être poussée beaucoup plus loin que chez les sujets précédemment envisagés. Il y aura donc plus facilement déficit d'énergie. Sans doute, celui-ci sera-t-il moins marqué que lorsque le patient était soumis à un régime riche en hydrocarbonés, celui-ci (par un mécanisme que nous avons exposé en parlant de la conception rénale du diabète consomptif) tendant à

1. L. AMBARD et H. CHABANIER, *loco citato*, page 190.

augmenter d'autant plus qu'il est plus riche, le déséquilibre du bilan énergétique du patient.

Cependant pour être généralement moins marqué lors d'un régime restreint en hydrocarbonés, le déséquilibre de matière et d'énergie n'en est cependant pas moins appréciable.

Le patient peut devenir sinon aglycosurique, du moins peu glycosurique, ce qui assurément est un résultat.

Souvent même l'acétonurie diminue du fait même de la diminution de l'autophagie, conséquence, ainsi que nous pensons l'avoir montré, de la diminution de l'élément diabète rénal. Mais l'asthénie persiste, sinon totalement, du moins en partie, et le malade s'il cesse de maigrir (ce qui est loin d'être constant) n'engraisse pas.

C'est dans ces conditions que la médication insulínique est particulièrement indiquée.

Agissant sur l'élément diabète rénal avec une intensité incomparablement plus forte que la restriction des hydrocarbonés, l'insuline déterminera aisément l'aglycosurie, et fera disparaître ce facteur de rupture de l'équilibre énergétique que constitue une glycosurie marquée.

Par ailleurs, l'insuline augmentant la consommation du sucre dans l'organisme, la quantité d'énergie mise à la disposition du patient va aller en s'accroissant, aussi l'asthénie va-t-elle parallèlement s'atténuer, puis disparaître.

Par contre-coup les échanges de matière vont subir une amélioration que révélera la balance : le patient ayant à sa disposition l'énergie nécessaire, et cessant, de ce fait, de puiser dans ses réserves, l'autophagie s'arrête, le malade cesse de maigrir et même prend du poids. Cette augmentation de poids sera surtout marquée, si, comme nous l'avons proposé en mars 1923, on donne au diabétique la ration la plus large possible en hydrocarbonés, cette ration large étant évaluée précisément en fonction de l'intensité de l'élément diabète rénal du sujet considéré.

Mais c'est là une tout autre question, sur laquelle nous nous sommes déjà étendu longuement dans des publications antérieures auxquelles nous renvoyons le lecteur.

Nous nous bornerons à rappeler ici une constatation d'ordre expérimental qui est venu confirmer tout ce que nous avons observé du

point de vue clinique (1) depuis plus de deux ans. Nous voulons parler d'une expérience remarquable de **Hédon** (2) : Cet auteur dépancréate un chien. Un diabète se déclare aussitôt. L'animal étant soumis à un régime exclusivement carné, un traitement par l'insuline faisait bien disparaître les divers éléments du syndrome diabète : glycosurie, acétonurie, tandis que la glycémie baissait. Mais le chien demeurait asthénique. Venait-on à introduire des hydrocarbonés dans la ration, aussitôt l'animal de reprendre du poids et des forces, dans une proportion telle qu'extérieurement l'animal reprenait son aspect normal.

Cette constatation de **Hédon** confirme donc tout ce que nous avons signalé au point de vue clinique, et, en particulier, cette proposition que nous avons faite de ne pas pousser plus avant la restriction chez un diabétique grave traité par l'insuline (même si l'on n'a pas pu obtenir la suppression complète de l'élément rénal), dès que l'on constate que par cette restriction, la reprise des forces et de l'état général qui doit constituer l'un des buts essentiels du traitement d'un diabète, cesse, ou surtout paraît diminuer.

1. H. CHABANIER, C. LOBO-ONELL, M. LEBERT. Académie de médecine, 27 mars 1923 ; *Bulletin Médical*, 15 mai, 7, 14, 21 juillet 1923 ; *Société Médicale des hôpitaux*, 23 juin 1923 ; *Journal médical français*, septembre 1923 ; *La Presse médicale*, 23 avril et 10 mai 1924.

2. HÉDON. C. R. Société Biologique. Mai 1924.

CONCLUSIONS

1° Il existe *un seuil de sécrétion* du glucose par le rein. Celui-ci n'est pas fixe comme on s'accordait à le penser depuis **Claude Bernard** : le seuil du glucose est au contraire *mobile*. Il peut être mobilisé par des substances médicamenteuses comme la phloridzine. *Il est également physiologiquement mobile.*

Chez le *sujet normal* sa mobilité est telle que le seuil suit fidèlement toutes les inflexions de la glycémie, restant étroitement accolé à celle-ci.

2° Chez le *diabétique*, il en va différemment : le seuil n'a plus la même souplesse, il suit moins fidèlement les inflexions de la glycémie.

Ce phénomène n'est pas très marqué chez les *diabétiques gras*. Il est au contraire très accentué chez les *diabétiques maigres*. Afin de marquer que ce qui se passe chez le diabétique maigre est comparable à ce qui se passe chez les sujets atteints de *diabète rénal pur* (qui, pour nous, consiste non pas dans un abaissement pur et simple du seuil, mais dans une diminution de la souplesse du seuil à suivre les inflexions de la glycémie), nous avons proposé de dire qu'il existe chez les diabétiques maigres un *élément diabète rénal* surajouté au diabète à proprement parler.

Comme nous venons de le dire, cet élément diabète rénal est surtout marqué chez les diabétiques maigres. La différence de comportement du seuil entre *diabète gras* et *diabète maigre* s'observe, par exemple, lors des *variations d'alimentation* : tandis, en effet, que chez le *diabétique gras*, la restriction des hydrates de carbone provoque un accolement rapide du seuil à la glycémie, ce qui a pour conséquence la diminution, puis l'annulation de la glycosurie (à notre sens les *cures de régime* ont précisément pour action essentielle d'agir sur le seuil de sécrétion du glucose. Nous n'avons pas constaté en effet

que les critères qui permettent d'évaluer l'intensité d'un diabète fussent essentiellement modifiés par les cures de régime ; aussi pensons-nous que le mécanisme de l'action des cures de régime est essentiellement d'ordre rénal), chez le *diabétique maigre*, au contraire, l'action des régimes est peu marquée ou même nulle.

A notre sens l'explication de l'action de l'alimentation est la suivante : à une alimentation riche en hydrate de carbone la glycémie fait de grandes oscillations durant le nycthémère, faisant deux grandes ascensions pendant les phases post-prandiales suivies de dépressions : il est vraisemblable que ces oscillations de la glycémie fatiguent le seuil et en diminuent progressivement la souplesse. Ceci s'explique assez bien chez les diabétiques, dont le seuil, comme nous le montrons au cours de ce mémoire, a dû déjà faire un effort pour venir se placer aussi près qu'il lui est possible de la glycémie.

Aux régimes de restriction en hydrocarbonés les variations de la glycémie sont moins marquées, les apports en hydrates de carbone, à chaque repas, étant très faibles, et le seuil, cessant d'être tiraillé par de violentes variations de la glycémie comme cela a lieu au régime ordinaire, peut reprendre peu à peu sa souplesse à suivre la glycémie.

Les constatations que nous avons faites avec l'*insuline*, qui précisément nivelle les poussées de glycémie post-prandiale, *sans variation de l'alimentation*, viennent nous confirmer dans notre manière de voir.

3^e Les faits que nous avons observés nous amènent à la conception suivante de la *pathogénie du diabète maigre* : le diabète maigre, contrairement à l'opinion généralement admise, n'a pas pour base un trouble autonome du métabolisme (qui se produirait d'ailleurs par un mécanisme non expliqué).

L. Ambard et H. Lux avaient admis que l'abaissement relatif du seuil chez les diabétiques maigres était l'élément caractéristique essentiel du syndrome. Pour notre part, nous pensons, ainsi que nous le disions plus haut, que c'est l'absence de souplesse du seuil qui joue le rôle essentiel, et qui suffit à expliquer toute la genèse du syndrome : la déperdition considérable de sucre, que détermine le manque de souplesse du seuil, entraîne une autophagie, qui se traduit par une fonte des tissus musculaires et adipeux. L'une des

conséquences de cette double désassimilation est la production de corps de la série cétonique si la glycémie est au-dessous de la *glycémie critique* (correspondant à la quantité de radicaux gras mise en mouvement), ce qui est habituellement réalisé chez ces malades dont la glycémie est le plus souvent relativement basse, souvent même plus basse que celle des diabétiques gras.

Vu : le Président de la thèse,

ROGER

Vu : le Doyen,

ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. APPELL

IMPRIMERIE SPÉCIALE DE LA LIBRAIRIE A. MALOINE ET FILS



